

**Zur Pathologie und Klinik
der selteneren Tumoren des Ovariums**

Hans Schüller

Druck: Anneliese Schubert, München 5, Corneliusstraße 21, Telefon 21777



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der I. Frauenklinik und Hebammenschule
der Universität München

Direktor: Professor Dr. W. BICKENBACH

ZUR PATHOLOGIE UND KLINIK

DER SELTENEREN TUMOREN DES OVARIUMS

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von
Hans Schüller
aus Marktleuthen / Ofr.



München 1959

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. J. RIES
Mitberichterstatter:	Professor Dr. W. BICKENBACH
Dekan:	Professor Dr. K. KOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 8. Jan. 1959

MEINEN ELTERN
IN DANKBARKEIT GEWIDMET

INHALTSANGABE

	Seite
I. EINLEITUNG	6
II. LITERATUR	9
A. Allgemeine Gesichtspunkte und Einteilungsversuche	9
B. Spezielle Tumorgruppen	16
1. Granulosa- und Thekazelltumor	17
2. Disgerminom	42
3. Arrhenoblastom	54
4. Sarkom	60
5. Teratom	64
6. Sonderformen	69
C. Allgemeine Therapie der bösartigen Ovarialtumoren	71
III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	74
A. Material und Methodik	74
B. Die Fälle der I. Universitätsfrauenklinik München	75
1. Granulosazelltumoren	75
2. Sarkome	89
3. Teratome	92
4. Disgerminome	95
IV. ZUSAMMENFASSUNG	104
V. LITERATURVERZEICHNIS	107

ZUR PATHOLOGIE UND KLINIK DER SELTENEREN TUMOREN DES OVARIUMS

I. Einleitung

Trotz einer erstaunlichen Fülle von Arbeiten und Veröffentlichungen über die selteneren Tumoren des Eierstocks der Frau, herrschen nach wie vor noch sehr viele Unklarheiten und Widersprüche in Fragen der Pathologie und auch der Klinik der einzelnen Geschwulstarten. In erster Linie sind dafür wohl die unglaubliche Vielfalt, der ungeheueren Formenreichtum und die vielen Kombinationsmöglichkeiten der Geschwulstbildungen des Ovariums verantwortlich, für die auch heute noch eine allgemein anerkannte Nomenklatur und Einteilung in verschiedene Gruppen fehlt, da die Probleme der Histogenese sehr umstritten und teilweise noch völlig ungeklärt sind. Immer wieder tauchen neue deskriptive Tumorbezeichnungen auf, die teils aus pathologisch-anatomisch, teils aus klinisch-funktionellen Gesichtspunkten heraus geprägt sind und nicht selten dazu beitragen, das allgemeine Bild eher zu verwirren als zu klären. Aber auch bei den bereits seit einigen Jahrzehnten allgemein bekannten und als morphologische oder klinische Einheiten zusammengefaßten Geschwulstgruppen bestehen häufig noch sehr unterschiedliche Auffassungen, etwa über die Malignität, Prognose und die davon abhängige Therapie.

Die in der Literatur zwar so umfangreich vorhandenen Beschreibungen der einzelnen Fälle lassen oft eine Darstellung des weiteren klinischen Verlaufes vermissen und beziehen sich nur auf das pathologisch-klinische Bild. Da der einzelne Gynäkologe aber nun infolge der Seltenheit der einzelnen Tumorarten selbst keine genügend große Zahl erlebt, um sich aus eigenen Erfahrungen Gedanken über die entsprechende Behandlung machen zu können, ist er weit mehr als bei Geschwülsten anderer Organe auf fremde Mitteilungen angewiesen. Aus diesem Grunde fordern DÖDERLEIN (35) und HINSELMANN (87) z.B. jeden Fall von Disgerminom zu veröffentlichen. Wir können diese Forderung nur unterstreichen und auf alle anderen Arten seltener Tumoren des Ovariums mit dem Zusatz ausdehnen, vor allem ausführlich über den

klinischen Verlauf zu berichten. Nur durch die Zusammenstellung und Vergleiche der bereits gewonnenen Ergebnisse können wir genauere Vorstellungen über die Hauptfragen der Klinik, Prognose und Therapieerfolge bei den einzelnen Geschwulstarten erhalten, während andererseits die Probleme der Pathogenese nur durch weitere intensive Forschungen geklärt werden können.

In dieser Arbeit soll einmal der Versuch unternommen werden, einen kleinen - infolge der Menge des Materials allerdings nur unvollständigen - Überblick über die Veröffentlichungen seltenerer Eierstockgewächse der letzten Jahre zu geben unter besonderer Berücksichtigung der anglo-amerikanischen Literatur. In erster Linie sollen dabei die neueren Auffassungen über die Histogenese und Zusammenhänge verschiedener Tumorarten, sowie die klinischen Resultate größerer Serien aufgezeigt werden. In Anschluß daran wird über die entsprechenden Fälle der I. Frauenklinik der Universität München aus der Zeit von 1932 bis 1951 und deren Heilungsergebnisse berichtet, um einen weiteren Beitrag der klinischen Beurteilung für Vergleiche und größere Sammelstatistiken zur Verfügung zu stellen.

Eine gesonderte Betrachtung der selteneren Tumoren des Ovariums erscheint uns außerdem noch besonders wichtig, um sie als eigene Gruppe neben die Veröffentlichungen über das primäre Ovarialkarzinom zu stellen. Die Schwierigkeit, die einzelnen Mitteilungen über die Heilungsergebnisse beim primären Ovarialkarzinom miteinander vergleichen zu können, wird u.a. auch dadurch erhöht, daß die selteneren Tumoren in manchen Statistiken fehlen, in anderen aber enthalten sind. Derartige Unterschiede in der Berichterstattung finden wir auch heute noch sehr häufig, trotz der bereits 1940 von CRAINZ und SCHMIE-MANN (26) und TAYLOR jun. (220) geforderten Vereinheitlichung und Interpretation der jeweiligen histologischen Grundlagen. Bei ohnehin kleinem Ausgangsmaterial, das schon deswegen weitmehr Zufälligkeiten der jeweiligen Zusammensetzung des Patientenmaterials ausgesetzt ist als bei anderen Organkarzinomen, können nach RIES (180) gerade die Grenzfälle mit nicht bestimmter Malignität das Bild der therapeutischen Leistungen verzerren. Dies sei an einem kleinen Beispiel erläutert.

FOCHEM u. KOFLER (51) verzeichnen in ihrer Statistik über 123 Fälle von primärem Ovarialkarzinom eine absolute Heilung von 26 %. Zieht

man aber nun die in dieser Zahl enthaltenen 17 Tumoren ab, die in der Gruppe der seltenen Geschwülste zusammengefaßt werden müßten, so errechnet sich für die verbleibenden primären Ovarialkarzinome eine Heilungsziffer von nur 22,6 %. Solange derartige Unterschiede in der histologischen Grundlage für die Berichterstattung noch existieren, können aus den Heilungsergebnissen leider keine bindenden Rückschlüsse auf die absolute Leistung einzelner Therapieformen gezogen werden. Wir möchten uns daher der Forderung KOTTMEIERS (119) anschließen, in den allgemeinen Statistiken nur die malignen epithelialen Tumoren anzuführen, während die selteneren Tumoren getrennt behandelt werden sollten.

II. Literatur

A. Allgemeine Gesichtspunkte und Einteilungsvorschläge.

Um in das vielfältige und bunte Bild der so verschiedenartigen Tumoren des Ovariums etwas Klarheit und Systematik zu bringen, wurden schon sehr früh immer wieder Einteilungsversuche unternommen, in denen einmal mehr pathologisch-anatomische, das andere Mal mehr klinisch-funktionelle Gesichtspunkte im Vordergrund standen. Kein anderes Organ hat so viele Variationen verschiedener Tumoren aufzuweisen wie das Ovarium, welche häufig dazu noch im Gegensatz zu den Geschwülsten anderer Gewebe und Organe so wenig Beziehungen zu den normalerweise auftretenden Strukturen zeigen (TELMUM, 221). Diese Tatsache macht natürlich eine logische und systematische Einteilung äußerst schwer. Wenn FÖDERL (52) 1937 schrieb, daß "eine Einteilung der Ovarialtumoren trotz der reichen Erkenntnisse und intensivster Arbeit der vorangegangenen Jahrzehnte in manchen Punkten immer noch als ein Provisorium betrachtet werden muß", so hat diese Feststellung leider auch heute noch unverminderte Gültigkeit. Trotz weiterer intensiver Forschung, verfeinerter histologischer Färb- und Untersuchungstechnik und aufschlußreicher Tierversuche, bestehen immer noch eine ganze Reihe von Unklarheiten und Widersprüchen über Histogenese und Zugehörigkeit der verschiedenen Tumorarten. Solange diese Probleme noch nicht gelöst sind, müssen alle Einteilungsversuche eine Mischung verschiedener Kriterien bleiben. Nach NOVAK (160) handelt es sich demnach bei den zur Zeit existierenden Einteilungen durch Berücksichtigung vermutlicher Histogenese, allgemeiner und spezieller pathologischer, sowie klinischer Aspekte teils um eine Klassifizierung, teils um eine Aufzählung verschiedener Typen. Das Fehlen einer allgemein anerkannten Einteilung für Ovarialtumoren hatte nun zur Folge, daß in den letzten 30 Jahren mehr als 75 verschiedene Vorschläge veröffentlicht und zur Diskussion gestellt wurden (EMGE, 44). Erschwerend für eine Klärung der verschiedenen Probleme wirkt dabei die Tatsache, daß die Entwicklung der einzelnen Anteile des normalen Ovariums immer noch umstritten ist. So ist eine der Hauptfragen, ob die normale Granulosa aus dem Mesenchym oder aber aus epithelialen Anteilen des Eierstocks entsteht und

demzufolge z.B. die Granulosa- und Thekazelltumoren als epitheliale oder mesenchymale Blastome zu werten sind. Eine Reihe von Autoren gehen einer Stellungnahme dazu in ihren Einteilungsvorschlägen aus dem Wege, indem sie außerhalb der üblichen morphologischen Gliederung obengenannte Tumoren mit einigen weiteren zu einer gesonderten Gruppe der hormonaktiven Geschwülste zusammenfassen. Größere Widersprüche herrschen auch darüber, welche Tumoren zu der Gruppe der Teratome, also zu den embryonalen Geschwülsten des Eierstocks zu zählen sind. So rechnet z.B. J. MILLER (142) das pseudomucinöse Adenokystom zu den Dermoidzysten, während SANTESSON (183) u.a. das Disgerminom als ein einseitig entwickeltes Teratom auffassen, was in den entsprechenden Einteilungen zum Ausdruck kommt.

Eine weitere Frage ist auch die genaue Definition der einzelnen Bezeichnungen. So fordert z.B. GLOOR (62), daß nur "diejenigen Keimdrüsen Geschwülste als Granulosazelltumoren bezeichnet werden sollen, deren Zellen die typischen Charakteristika der Granulosa aufweisen und evtl. auch in ihrer Entwicklung den Ablauf in die sekundäre Umgestaltung normaler Granulosa nachahmen." Während GLOOR ausdrücklich fordert, daß als Grundlage der Systematik die Gestalt und nicht die Funktion stehen soll, also eine rein morphologische Definition, wenden doch die meisten Autoren den Begriff Granulosazelltumor viel weiter an und bezeichnen damit eine funktionelle Gruppe von follikelhormonbildenden Tumoren. HABBE (72) verlangt als Voraussetzung für die Diagnose eines Granulosazelltumors sogar das Vorhandensein einer inkretorischen Funktion mit Auswirkungen auf das weibliche Genitale.

Als Beispiel für die heute gebräuchlichen Einteilungen sei einmal die von MARTIUS (133) angegeben, wie er sie in seinem Lehrbuch der Gynäkologie vertritt.

A Retentionszysten.

1. Multiple Retentionszysten der Eifollikel,
2. Hydrops folliculi Graafi,
3. Korpusluteumzysten,
4. Teer- und Schokoladenzysten (Endometriose),
5. Tuboovarialzysten.

B Echte Blastome.

I. Epitheliale Geschwülste:

a) gutartige:

b) bösartige:

- | | |
|---|--------------------------------------|
| 1. Cystoma serosum simplex, | 1. primäre Ovarialkarzinome, |
| 2. Cystoma pseudomucinosum, glandulare, | 2. sekundäre Eierstockkarzinome, |
| 3. Cystoma serosum papillare ciliatum, | 3. metastatische Eierstockkarzinome, |
| 4. Brennertumor, | 4. Seminome (Disgerminome). |

II. Bindegewebige, desmoidale Geschwülste:

- a) gutartige, Myome, Fibrome, Osteome, Chondrome, Myxome;
 b) bösartige, Sarkome und Endotheliome.

III. Embryonale, aus allen drei Keimblättern entstehende Geschwülste:

- a) gutartige Teratome = Dermoide,
 b) bösartige Teratome.

IV. hormonbildende Geschwülste:

- a) gutartige, Granulosazelltumoren, Thekazelltumoren, Arrhenoblastome,
 b) bösartige, Granulosazelltumoren, Thekazelltumoren, Arrhenoblastome, Chorionepitheliome, Hypernephrome.

Als weiteres Beispiel aus dem deutschen Schrifttum sei noch die Einteilung von A.v.ALBERTINI (1) angegeben, in der die seltenen Tumoren des Ovariums einfach nur aufgezählt sind.

A. Nicht epithelial:

Fibrom, Myom, Angiom, Lipom, Myxom.

Sarkome

B. Epithelial:

- | | | |
|-------------------|---------------------------------|--|
| | a) massives Adenofibrom | a) Primäres massives Karzinom |
| 1. Seröse Adenome | b) Cystoma simplex serosum | 1. Karzinome b) Cystoma serosum carcinomatosum |
| | c) Cystoma papilliferum serosum | c) Cystoma papilliferum carcinomat. |

	a) Kompaktes mikrozystisches Adenom		a) Primäres massives Karzinom
2. Pseudo-mucinöse Adenome	b) Cystoma pseudomucinosum	2. Karzinome	b) Cystoma pseudomucinosum carcinomatosa
	c) Cystoma pseudomucinosum papilliferum		c) Cystoma papilliferum carcinomatosa
3. Brennertumor		3. Granulosazelltumor (v. Werdt)	
4. Tubuläres, testikuläres Adenom		4. Seminom (Disgerminom)	
		5. Hypernephroide Tumoren ?	

C. Teratome:

Teratoma simplex:

a) Teratoma coetaneum

Teratoma carcinomatosum:

a) verkrebtes Teratoma coetaneum

b) Teratoma embryonale
(bedingt gutartig!)

b) Verkrebtes Teratoma embryonale (choriales Karzinom) und teratogenes Chorionepithelium.

Zum Schluß sei noch auf einen Vorschlag aus der anglo-amerikanischen Literatur hingewiesen. NOVAK (160) teilt die malignen Tumoren des Ovariums folgendermaßen ein:

1. Karzinome:

a) Primär solide Karzinome:

papilläres Adenokarzinom

nichtpapilläres Adenokarzinom

medulläres Karzinom

Carcinoma simplex

scirrheses Karzinom

alveoläres Karzinom

plexiformes Karzinom
Mesonephrom

	(Granulosazellkarzinom
	(Thekom
Embryonale oder	(Luteom
dysontogenetische Tumoren	(Arrhenoblastom
	(Dysgerminoma

Chorionepitheliom

b) Zystische Karzinome:

Pseudomucinöse Karzinome
serös-papilläres Kystadenokarzinom
Epidermoidkarzinom.

c) Metastatische Karzinome:

einfaches Adenokarzinom
Krukenbergtumor
Epidermoidkarzinom
Chorionepitheliom
Hypernephrom

2. Teratome (incl. struma ovarii)

3. Sarkome

4. Melanome.

NOVAKs Zusammenfassung verschiedener seltenerer Tumoren in der Gruppe der embryonalen oder dysontogenetischen Karzinome kann man heute auch in einer Reihe von anderen Einteilungsvorschlägen in ähnlicher oder abgewandelter Form finden. Ganz allgemein kann festgestellt werden, daß im Gegensatz zu früher, als ständig neue Tumorbilder rein pathologisch-anatomisch jeweils für sich beschrieben und zusammenhanglos aneinandergereiht wurden, heute immer mehr danach gesucht wird, ob nicht grundlegende Gemeinsamkeiten die einzelnen selteneren Tumorarten verbinden und sie vielleicht als Produkt verschiedener Entwicklungsstufen und -stadien zu werten sind.

Neuere Auffassungen über die Biosynthese der Hormone, sowie das Auffinden von Androsteronen im normalen weiblichen Ovar (ZANDER, 237) geben uns aber nun weitere, völlig neuartige Aspekte, die die verschiedenen hormonbildenden Ovarialtumoren unter neuen Zusammenhängen sehen lassen. So vertritt ZANDER die Ansicht, daß die Bildung von Gestagenen, Androgenen und Östrogenen nicht mehr als jeweils isoliertes Phänomen angesehen werden braucht, sondern im Zusammenhang als jeweiliges Zwischenprodukt einer Biosynthese, die in den verschiedenen sexualhormonbildenden Geweben generell in der gleichen Weise verläuft. Die Dominanz in der Bildung bestimmter Hormone in verschiedenen Drüsen und unter bestimmten physiologischen Bedingungen hält der Autor auch mehr für ein quantitatives als ein qualitatives Problem der entsprechenden Enzymsysteme, die er für den Ablauf der Biosynthese verantwortlich macht. Als Hypothese für pathologische Veränderungen nimmt ZANDER Störungen dieser Enzymsysteme im Sinne einer Hemmung oder Blockierung an, die einen normalen Ablauf der Biosynthese verhindern. DUBRAUSZKY (40) drückt die Übertragung der neueren Ergebnisse in der Erforschung der Hormonsysteme auf die Pathologie der hormonbildenden Tumoren so aus, "daß bei der Genese der betreffenden Geschwülste vielleicht weniger die bis jetzt angenommenen hypothetischen männlich- bzw. weiblich determinierten Mesenchymreste eine Rolle spielen, als vielmehr die definitiven Elemente des Ovariums. Unter diesen Gesichtspunkten wären dann die Parenchymstrukturen der speziellen Tumorarten "lediglich als Induktionsprodukte aufzufassen, der in männlicher oder weiblicher Richtung weitergewucherten 'Thekazellen'," denen ja heute bereits die Bildung weiblicher wie auch männlicher Hormone zugesprochen wird.

Das sind natürlich völlig neue Gesichtspunkte, und weitere Forschungen auf diesem Gebiet versprechen sicher interessante und aufschlußreiche Ergebnisse, die uns vielleicht eines Tages zusammen mit weiteren pathologisch-anatomischen Erkenntnissen etwas mehr Klarheit in das heute noch so verworrene und umstrittene Bild der Entstehung und der Zusammengehörigkeit der verschiedenen selteneren Tumorarten des Ovariums bringen.

Daneben müssen wir aber auch versuchen, das klinische Bild der einzelnen Geschwulstarten zu vervollständigen, um insbesondere Klarheit über die Fragen der Malignität und der davon abhängigen besten Be-

handlungsmethode zu bekommen. Hierfür verwenden wir eben die einzelnen kasuistischen Mitteilungen und Serien, die wir zusammenstellen und miteinander vergleichen können. Bei den selteneren Tumoren des Eierstocks ergeben sich aber nun einige besondere Probleme, die eine Beurteilung der von den verschiedensten Autoren mitgeteilten Einzelfälle nur mit gewissen Einschränkungen und Vorbehalten zulassen. Das ist einmal die bereits eingangs erwähnte Unvollständigkeit in vielen Veröffentlichungen, fürs andere die Schwierigkeit einer histologischen Diagnose selbst. Die verwirrende Fülle von Variationsmöglichkeiten in den verschiedenen histologischen Bildern ist ja geradezu ein Charakteristikum der selteneren Geschwülste des Eierstocks. Aus Ermangelung objektiver Kriterien wird die Diagnose oft zu einer subjektiven Auslegung des jeweiligen Bildes. Wie sich diese Tatsache in der Praxis auswirken kann, zeigt uns z.B. eine Mitteilung von KOTTMEIER (119), nach welcher verschiedene Pathologen am Radiumhemmet bei ein und demselben histologischen Präparat des öfteren zu völlig unterschiedlichen Diagnosen - wie etwa Granulosazelltumor und Arrhenoblastom - kamen. Ähnliches berichten uns BUSBY u. ANDERSON (18) vom "Ovarian Tumor Registry", einer Institution der amerikanischen Gesellschaft für Gynäkologie, in der u.a. alle Fälle von selteneren und unklaren Ovarialtumoren zusammengefaßt werden sollen. Hier werden Krankengeschichten, Operationsberichte, Präparate und dann auch die jeweiligen Nachuntersuchungsergebnisse einem Gremium von 5 Fachleuten vorgelegt, die unabhängig voneinander die einzelnen Fälle begutachten. Dabei ergaben sich bei den 107 Fällen von "Feminizing Mesenchymomas" häufig widersprechende Auffassungen über die histologische Einteilung. So wurden z.B. bei einem besonders bizarren Tumor, der in verschiedenen Partien die unterschiedlichsten Bilder zeigt, folgende Diagnosen gestellt: Granulosa-Thekazelltumor, Teratom, Carcinosarkom, Seröses Kystokarzinom, Embryonales Karzinom und Kombiniertes Tumor. Die Schwierigkeit einer endgültigen histologischen Diagnose besteht also einmal darin, daß die einzelnen Tumoren an verschiedenen Stellen völlig verschiedene Strukturen zeigen können, während das andere Problem in dem Fehlen von absoluten diagnostischen Kriterien für die einzelnen, zur Zeit geläufigen Tumorbezeichnungen besteht, wie dies SCHILLER (184) für die Granulosazelltumoren zum Ausdruck

bringt, indem er sagt, "daß wir kein einziges histologisches Merkmal besitzen, das uns gestatten würde, die Diagnose Granulosazelltumor mit absoluter Sicherheit zu stellen".

Aus diesen Tatsachen ergibt sich die Unmöglichkeit, aus kleineren Serien mitgeteilter Tumoren bindende Rückschlüsse auf die verschiedenen klinischen Fragen zu ziehen. Objektive Betrachtungsmöglichkeiten ergeben uns daher heute vor allem die größeren Serien der oben genannten "Ovarian Tumor Registry" und des Radiumhemmets, da in diesen Institutionen vom gleichen Gremium und unter selben Gesichtspunkten die jeweiligen histologischen Enddiagnosen gestellt werden. Die Serien des Radiumhemmets haben dabei noch den weiteren Vorteil, daß die einzelnen Fälle auch nach gleichen, in ganz Schweden üblichen Methoden behandelt wurden, was natürlich auch eine Beurteilung der Heilungsergebnisse zuläßt (SANTESSON, 183).

Es wäre nun sehr erstrebenswert, wenn die Berichterstattung in Zukunft sich einheitlicher Richtlinien, zumindest ähnlicher Einteilung und gleicher Begriffe bedienen würde, um auf diese Weise auch die Fülle von Einzelveröffentlichungen und kleineren Serien für größere Sammelbetrachtungen und Vergleiche verwendbar zu machen.

B. Spezielle Tumorgruppen

In Anbetracht der verschiedenartigen Hypothesen und vor allem der noch zu erwartenden Ergebnisse weiterer Forschungen sei nochmals besonders darauf hingewiesen, daß alle heute üblichen Bezeichnungen und Einteilungen der einzelnen Tumorgruppen nach wie vor als provisorisch und künstlich zu betrachten sind. Die nun folgende Berichterstattung über die verschiedenen Auffassungen über Pathologie und Klinik der einzelnen Geschwulstarten ist in der Unterteilung gegeben, wie sie heute von der überwiegenden Mehrzahl der Autoren vertreten wird. Dabei wird die in letzter Zeit in vielen Veröffentlichungen zum Ausdruck kommende Annahme einer gemeinsamen Entwicklung verschiedener Tumorarten aus dem Mesenchym der Eierstockanlage im Kapitel über die Granulosa- und Thekazelltumoren abgehandelt.

1. Granulosa- und Thekazelltumoren

Während in der deutschen Literatur als erste Mitteilung über das Vorkommen eines Granulosazelltumors häufig der Bericht v. KAHLDENS (106) im Jahre 1895 über ein "Adenom des Graafschcn Follikels" genannt wird, weisen DIDDLE (33) und SELYE (199) darauf hin, daß bereits 1855 bzw. 1859 ROKITANSKY eine Eierstockgeschwulst beschrieben hat, die nach der heutigen Auffassung zu der Gruppe der Granulosazelltumoren zu rechnen wäre. 1914 war es dann v. WERDT (232), der den heute allgemein anerkannten Begriff Granulosazelltumor zum ersten Male gebrauchte. Die Geschichte der Thekome oder Thekazelltumoren bringen BUSBY u. ANDERSON (18) ebenfalls mit ROKITANSKY in Zusammenhang, der 1859 ein Fibrom des Corpus luteum beschrieben hat, das sicher heute ebenso wie der 1927 von MORETTI u. ARREGONI (148) mitgeteilte Tumor einem Thekom entspricht. In den meisten Veröffentlichungen werden aber die von LÖFFLER u. PRIESEL (126) im Jahre 1932 als "Fibroma thecozellulare xanthomathodes ovarii" bezeichneten Geschwülste als erste bekannte Thekazelltumoren genannt.

Heute finden wir in der Literatur neben den nun bereits überall geläufigen Begriffen Granulosa- und Thekazelltumor noch weitere neuere Bezeichnungsvorschläge, die die Schwierigkeit einer genauen Trennung der beiden Tumorgruppen überbrücken und z.T. auch die vermutete gemeinsame Abstammung vom gleichen Muttergewebe ausdrücken sollen. In der anglo-amerikanischen Literatur finden wir den von NOVAK (160) geprägten Ausdruck "Feminizing mesenchymomas" nun immer häufiger, während DIDDLE (33), ISRAEL u. MUTCH (100) u.a. den Begriff "Feminizing Tumor" gebrauchen. In der deutschen Literatur wenden eine Reihe von Autoren bereits den, von DUBRAUSZKY (40) vorgeschlagenen Ausdruck "Oestroblastom" an, unter dem alle follikelhormonproduzierenden Geschwülste zusammengefaßt werden sollen. An den verschiedenen Versuchen neue umfassendere Begriffe zu finden, können wir sehen, daß die bisher üblichen Bezeichnungen von Granulosa- und Thekazelltumoren offensichtlich nicht allen Anforderungen der pathologisch-anatomischen und klinischen Betrachtungsweisen gerecht werden können. Dafür ist neben dem Fehlen einer allgemein anerkannten und klaren Definition des Begriffes "Granu-

losazelltumor" und der Schwierigkeit der richtigen Interpretation des jeweiligen histologischen Bildes vor allem die Tatsache verantwortlich, daß die Mischformen, also Tumoren, die sowohl Granulosa- als auch Thekazellformationen aufweisen, zahlenmäßig bei weitem überwiegen und nach einhelliger Meinung aller Autoren die reinen Formen nur sehr selten beobachtet werden. Dazu kommt noch, daß heute auf Grund zahlreicher Versuche verschiedener Forscher allgemein die Thekazellen als Bildungsstätten der Hormone angesehen werden. Die daraus resultierende Schlußfolgerung besagt, daß alle hormonaktiven Granulosazelltumoren also immer Thekazellanteile besitzen müssen und somit als Mischformen anzusprechen sind. Die Ergebnisse der experimentellen Erzeugung von Ovarialtumoren, vereinzelt beobachtete Übergangs- und Umbauvorgänge, sowie die nun von den meisten Autoren vermutete gemeinsame Abstammung vom gleichen Muttergewebe haben weiter dazu beigetragen, daß eine scharfe Trennung zwischen Granulosa- und Thekazelltumoren kaum mehr gezogen werden kann. In der Literatur herrscht aber darüber noch ziemlich Uneinstimmigkeit und so gebrauchen die meisten Autoren nach wie vor den Begriff Granulosazelltumor in sehr weitläufigem Sinne, während erst ein Teil zu den umfassenderen Ausdrücken wie feminisierende Mesenchymome übergegangen ist. Daneben finden wir aber auch eine große Anzahl von Veröffentlichungen, in welchen die Gruppe der Thekazelltumoren als eine eigene klinische Einheit herausgestellt wird.

Um daher dem heutigen Stand der Literatur zu entsprechen, seien nun gewisse Probleme, Histogenese, experimentelle Tumorerzeugung, Hormonwirkung etc. für beide Tumorgruppen gemeinsam abgehandelt, während weitere Fragen der Pathologie und Klinik teilweise getrennt aufgeführt werden sollen.

Histogenese und Ergebnisse der experimentellen Tumorerzeugung:

Während R. MEYER (140) noch glaubte, daß die Granulosazelltumoren ihren Ursprung aus liegengebliebenen, unverbrauchten Granulosazellhaufen haben, machte v. WERDT (232) dafür die Walthardschen Granulosastränge und -schläuche verantwortlich, die ihrerseits nach der Auffassung ihres Beschreibers Abkömmlinge des Keimepithelüberzuges des Eierstockes sein sollen. J. MILLER (42) bezeichnete die Granulosazelltumoren als Basalzellengewächse, da er der Ansicht ist,

daß sie aus verlagerten Cölombasalzellen entstehen, aus denen sich nach seiner Meinung auch die normale Granulosa bildet. In neuerer Zeit finden wir noch die von Mc.KAY, HERTIG u. HICKEY (138)-vertretene Hypothese, nach der sich die Granulosazelltumoren aus Granulosazellen entwickeln sollen, die in abnormer Weise in atretischen Follikeln persistieren.

Heute hat aber die grundlegende Auffassung FISCHELS (48) über die Entwicklung der normalen Granulosa und Theka aus dem Mesenchym der Gonadenanlage immer mehr Anhänger gefunden. So nimmt jetzt der weitaus größte Teil der Autoren an, daß sich die Granulosa- und Thekazelltumoren aus mesenchymalen Elementen der Eierstöcke entwickeln, wobei dahingestellt bleibt, ob embryonale, bereits weiblich differenzierte Parenchymzellen den Ausgangspunkt bilden, oder Mesenchymzellen, die mit speziellen Differenzierungspotenzen ausgestattet sind und auf entsprechende Reize hin in typischer Weise proliferieren können. (BATIZFALVY, 7; DUBRAUSZKY, 40; GLOOR, 62; HERMANN, 83; KOLLER u. SCHÜLLER, 117; NOVAK, 160; v. PALLOS, 166; SCHILLER, 184; SPENCER u. REEL, 209; TEILUM, 221 u.a.)

Diese Hypothese wird einmal durch die Untersuchungen von BARZILAI (6) u.a. unterstützt, die sowohl in Granulosa- als auch in Stromanteilen von Granulosazelltumoren verstreut unreife mesenchymale Elemente gefunden haben. Die andere Hilfe für die Klärung der Genese und Ätiologie dieser Tumoren bilden die Ergebnisse der experimentellen Tumorerzeugung, mit der sich in den letzten 20 Jahren sehr viele Forscher beschäftigt haben. TRAUT u. BUTTERWORTH (225) haben bei ihren Versuchen, Leukämien bei Ratten und Mäusen durch Bestrahlung hervorzurufen, rein zufällig verschiedene Formen von Granulosa- Thekazelltumoren erzeugt, während BAUMANN u. WEYEL (8) im Jahre 1935 als erste das natürliche Vorkommen von Granulosazelltumoren bei Tieren beschrieben haben. Für das Prinzip der Experimente ovarielles Gewebe zu erhalten, aber gleichzeitig zu verhindern, daß Östrogene in ausreichenden Mengen die Hypophyse erreichen, kommen im wesentlichen zwei verschiedene Methoden zur Anwendung. Einmal wird dies durch Röntgenbestrahlung der Ovarien mit einer Dosis hervorgerufen, die gerade ausreicht, um die Oozyten und Follikel zu zerstören, ohne dabei das übrige ovarielle Gewebe zu schädigen. Die andere Methode ist die Einpflanzung eines Ova-

riums als Auto- oder Homoiotransplantat in die Milz eines kastrierten Tieres, wobei die in dem Transplantat gebildeten Hormone durch den portalen Kreislauf direkt in die Leber gelangen und dort sofort zum größten Teil inaktiviert werden, ehe sie also einen hemmenden Einfluß auf die Hypophyse ausüben können. Während nun die meisten Autoren, wie BISKIND u. BISKIND (14), MÜHLBOCK (149) u.a. glauben, daß dadurch oder durch das völlige Fehlen der Östrogene nach Röntgenkastration die Hypophyse ungehindert gonadotrope Hormone produzieren und ausschütten kann und nach längerer konstanter Einwirkung in den entsprechenden Ovarien entstehen, ist FELS (46) anderer Meinung. Er hat nämlich auch bei Implantationen in die Niere und bei Gefäßstielunterbindungen an Rattenovarien dieselben Tumorarten erzeugen können. Da bei diesen Versuchsanordnungen die Östrogene nicht sofort in die Leber gelangen und dort inaktiviert werden, nimmt der Autor an, daß durch einen Eingriff in die physiologische Blutzirkulation des Eierstocks die darin gebildeten Hormone derart verändert werden, daß sie zwar noch die bekannte Wirkung auf den Genitaltrakt besitzen, aber nicht mehr die hemmende Wirkung auf die Hypophyse ausüben. Ungeachtet der Methode der Erzeugung teilen alle Autoren mit, daß sie sehr verschiedene histologische Bilder gefunden haben, wie typische und atypische Granulosazelltumoren, tubuläre Adenome mit arrhenoblastomähnlichen Strukturen, sog. Luteome mit Erweichungsherden und Thekome, wobei oft in einem Tumor Kombinationen verschiedener Geschwulstarten gefunden wurden. Besonders GEIST u. Mitarb. (61) und in letzter Zeit GUTHRIC (70) haben darauf hingewiesen, daß die experimentell erzeugten Tumoren aus den interstitiellen Zellen des Ovariums, also aus dem Mesenchym entstehen.

Die Tierversuche bestätigen demnach auf der einen Seite, daß zwischen den einzelnen Tumorformen keine genauen Grenzen zu ziehen sind und verschiedene histologische Bilder und Übergänge innerhalb eines Tumors vorkommen können, auf der anderen Seite, daß alle diese Formen aus dem Mesenchym der Eierstöcke entstehen.

Im Zusammenhang mit der künstlichen Erzeugung von Granulosazelltumoren durch Röntgenbestrahlung bei Tieren taucht in der Literatur natürlich immer wieder die Frage auf, ob ähnliches nicht auch bei Menschen möglich ist. So wurden wiederholt Fälle von Granulosazell-

tumoren beschrieben, die nach Bestrahlungen aus benignen Indikationen beobachtet wurden. Während nun einige Autoren glauben, daß diese erst nach der Bestrahlung entstanden sind, wie dies z.B. McKAY, HERTIG u. HICKEY (138) für ihren Fall annehmen, sind andere Beschreiber wie MAXWELL (136), KYANK (124), MICHEL u. WOLF (141) u.a. etwas skeptischer, da die wirkliche Beziehung zwischen Bestrahlung und Tumorentstehung sehr schwer zu beurteilen ist. Nach DIDDLE (33) ist es möglich, daß der Bestrahlungseffekt die Symptome eines bereits bestehenden Tumors nur einstweilen verdeckt, wie wir dies auch nach MORETON u. LEDDY (147) annehmen können, da diese Autoren festgestellt haben, daß nach Verabfolgung einer einfachen Röntgenerythemdosis bei Granulosazelltumoren nur eine Verminderung der Follikelhormonproduktion eintritt, während die eigentlichen Tumorzellen nicht zerstört werden und bald neue Zellen die inkretorische Tätigkeit wieder aufnehmen können. Eine größere Untersuchung zur Frage der Tumorentstehung durch ionisierende Strahlen im Ovarium unternahm SPEERT (208), indem er fast 1000 Patientinnen nachuntersuchte, die aus benignen gynäkologischen Indikationen bestrahlt worden waren. Nach einer durchschnittlichen Beobachtungsdauer von 6,7 Jahren fand er dabei nur einen einzigen Granulosazelltumor, der klinisch in Erscheinung getreten war. MÜHLBOCK (149), der selbst 2 Fälle von Granulosazelltumor nach Röntgenbestrahlung beschreibt, und eine lange Induktionszeit für die Entstehung annimmt, weist darauf hin, daß uns vielleicht das "Experiment" von Hiroshima und Nagasaki eines Tages weitere Beweise liefern kann, da dort eine große Anzahl von Frauen und Mädchen größeren Mengen radioaktiver Bestrahlung ausgesetzt war.

Im Zusammenhang mit der Histogenese der Granulosa- und Thekazelltumoren sei noch darauf hingewiesen, daß nach neueren Auffassungen die verschiedenen Erscheinungsformen dieser Geschwülste einzelnen Entwicklungsphasen der normalen Theka und Granulosa entsprechen. Einige Autoren nehmen dabei an, daß die Tumorzellen die gleichen Differenzierungspotenzen besitzen, wie die analogen normalen Zellformationen. So konnten z.B. WALLART u. SCHEIDEGGER (229) durch Einwachsen von Retikulumfasern den Übergang von einem Granulosazelltumor zu einem Thekom beobachten. Noch häufiger wurde neben den Anzeichen einer fortschreitenden Luteinisierung die Weiter-

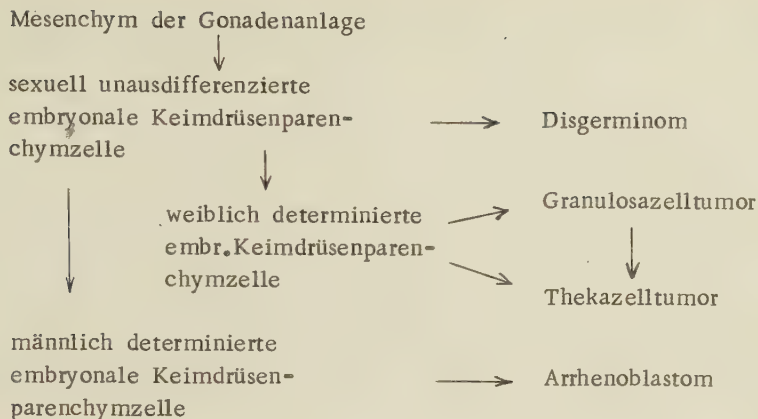
entwicklung der Thekazelltumoren zu Ovarialfibromen beschrieben (LIMBURG, 125; GLOOR, 62; KOLLER u. SCHÜLLER, 117 u.a.).

Die mehrfach mitgeteilten Fibrome des Eierstocks mit inkretorischer Wirkung sind wohl als Differenzierungsprodukte der Thekazelltumoren aufzufassen, da nach KOLLER u. SCHÜLLER in großen Ovarialfibromen nach langem Suchen fast immer noch Thekazellherde gefunden werden können.

Die Annahme einer, der Differenzierung des normalen Eierstockgewebes entsprechenden morphologischen Umwandlung der Granulosa- und Thekazelltumoren gibt uns eine weitere Erklärung dafür, warum in der Praxis so selten reine Formen dieser Geschwulstarten zur Beobachtung gelangen.

Die Tatsache, daß aber neben dem gleichzeitigen Vorkommen von Granulosa- und Thekazellformationen im selben Tumor relativ häufig auch noch andere Geschwulstelemente gefunden werden können, wie etwa arrhenoblastom- oder disgerminomähnliche Strukturen, was auch bei den entsprechenden Tierversuchen beobachtet worden war, veranlaßt heute viele Autoren, eine gemeinsame Entwicklung der verschiedenen Tumorguppen aus dem Mesenchym der Gonadenanlage zu vermuten. Die wiederholt beschriebenen Mischformen, Gynandroblastome, etc. und die Schwierigkeit, undifferenzierte Formen histologisch zu unterscheiden, sind durch die Annahme einer gemeinsamen Histogenese der Arrhenoblastome, Disgerminome und Granulosa- Thekazelltumoren leichter zu verstehen. Daher hat sich in der neueren Literatur allgemein die Auffassung durchgesetzt, daß die einzelnen Geschwulsttypen verschiedenen Entwicklungsstufen der als Ausgangspunkt angenommenen embryonalen mesenchymalen Parenchymreste entsprechen.

Die schematische Darstellung von GLOOR (62) zeigt am besten die heute von vielen Autoren vermuteten Zusammenhänge der einzelnen, aus dem Parenchym der Keimdrüsenanlage abzuleitenden Tumoren, die nach MASSON (134) als "Cancer germinatif" zusammengefaßt werden können.



Neben der Ähnlichkeit und den verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten der histologischen Strukturen finden wir bei den einzelnen Geschwulstarten aber auch Übergänge und Veränderungen in ihrer funktionellen Wirksamkeit. So wurden mitunter Granulosazelltumoren beobachtet, die statt der zu erwartenden Follikelhormonwirkung offensichtliche Zeichen einer vermehrten Produktion von androgenen Substanzen aufwiesen. HOBBS (89) beschreibt ein sog. Gynandroblastom, das zuerst bei dem Vorhandensein verschiedener morphologischer Strukturen ein Überwiegen der androgenen Funktion zeigte, während das folgende Rezidiv des Tumors dagegen eine vermehrte östrogene Wirkung erkennen ließ.

Da MACKINLAY (127) glaubt, daß die Granulosa- und Thekazellen unter bestimmten Bedingungen ihre Natur völlig verändern und auch androgene Stoffe produzieren können, hält er die hormonale Funktion eines Ovarialtumors weder von dem histologischen Bild noch von der Morphologie abhängig, sondern vielmehr von der jeweiligen Anzahl und Proportion der effektiv hormonproduzierenden Zellen, die der Tumor enthält. MACKINLAY bezeichnet daher alle Arrhenoblastome, Androblastome und Gynandroblastome, sowie die sog. Lutein- und Sertolizelltumoren als Granulosazelltumoren in verschiedenen Graden der Differenzierung.

Unsere Kenntnisse über die Hormonproduktion der einzelnen Geschwulstarten sind aber heute noch sehr unzulänglich und lassen keine bindenden Schlüsse zu.

Die bereits eingangs erwähnten neueren Anschauungen über die Biosynthese der Sexualhormone werden vielleicht eines Tages völlig neue Aspekte für die Genese der funktionellen Ovarialtumoren ergeben. Bis dahin muß die Erklärung für die Vielfalt der Erscheinungsformen, die Häufigkeit der Kombinationen und Übergänge mit den bereits angeführten Hypothesen versucht werden. Heute wissen wir nur, daß eine Zusammenfassung und scharfe Begrenzung der einzelnen Tumorgruppen des Eierstocks nicht in der Weise möglich ist, wie wir dies bei den Geschwülsten anderer Organe auf Grund spezifischer histologischer Kriterien vornehmen können.

Vorkommen und Altersverteilung:

Die relative Häufigkeit der Granulosa- und Thekazelltumoren wird in der Literatur auf verschiedene Weise ausgedrückt; so beziehen manche Autoren ihre Angaben auf die Gesamtzahl der Eierstocksgeschwülste, andere auf alle malignen oder nur auf die soliden malignen Formen der Tumoren. Unter den Veröffentlichungen größerer Serien finden wir in letzter Zeit folgende Angaben:

ALLAN u. HERTIG (2)	37	Granulosa- zelltumoren	unter 1740	Ov.tu.=2,1%
RANDALL u. HALL (177)	14	"	" 1112	" = 1,2%
HODGSON u. Mitarb. (90)	62	"	" 3800	" = 1,6%
FALLS u. Mitarb. (45)	29	"	" 1622	" = 1,8%

In Bezug auf die malignen Ovarialtumoren schwanken die Angaben von 5 - 10% (HESEL TINE u. SMITH, 84; GLÜCK, 63; NOVAK, 160; MONTGOMERY, 145; u.a.). Das Verhältnis zwischen Theka- und Granulosazelltumoren wird besonders unterschiedlich beurteilt. Während viele Autoren in ihren Aufstellungen überhaupt keine derartigen Fälle nennen, fand DIDDLE (33) bei seiner Sammelstatistik von 926 feminisierenden Mesenchymomen im Jahre 1952 die Granulosazelltumoren viermal häufiger. Im Gegensatz dazu beobachteten FALLS, RAGINS u. GOLDENBERG (45), MANSELL u. HERTIG (129) und GREENHILL

(68) in ihrem eigenen Krankengut sogar ein zahlenmäßiges Überwiegen der Thekazelltumoren. Die Unterschiede in den Berichten über die Häufigkeit der einzelnen Tumorguppen wird wohl durch verschiedene histologische Beurteilung bedingt sein (DIDDLE).

H. SCHMID (185) nimmt an, daß auch in Zukunft noch mit einer absoluten und relativen Zunahme dieser Tumoren durch richtige Deutung gerechnet werden kann.

Das Durchschnittsalter der Granulosazelltumorträgerinnen wird ebenfalls unterschiedlich angegeben. Während BUSBY u. ANDERSON (18) ähnlich wie FALLS u. Mitarb. (45) bei ihren Fällen einen Durchschnittswert von 45 Jahren ermittelt haben, stellten HODGSON, DOCKERTY u. MUSSEY (90), OFSTAD (164) u.a. 52 Jahre fest. Für die Thekazelltumoren wird allgemein angenommen, daß sie vermehrt in der Menopause auftreten; FALLS u. Mitarb. fanden jedoch auch hier ein Durchschnittsalter von 44,6 Jahren, STERNBERG u. GASKILL (211) von 47 Jahren, während BANNER u. DOCKERTY (4) und KNIGHT (115) 54 Jahre ermittelten. BUSBY u. ANDERSON beobachteten bei ihrer Serie von 107 feminisierenden Mesenchymomen, daß keine deutlichen Altersunterschiede bei den verschiedenen Tumorguppen festzustellen waren. In ihrem Material befindet sich auch der einzige, bis jetzt bekannte Fall von Thekazelltumor, der vor der Pubertät zur Beobachtung kam. Als ältester Fall von Thekazelltumor wird allgemein die Mitteilung von PATTERSON (168) über eine 92-jährige Patientin bezeichnet. Als älteste Granulosazelltumorträgerin fanden wir den Fall von FRANCIS (54), der eine 85-jährige Patientin beschreibt, während DIDDLE ein 14 Wochen altes Mädchen als jüngsten bekannten Fall aufführt. Zur Veranschaulichung der Altersverteilung sei nun noch eine graphische Darstellung der von DIDDLE zusammengetragenen Fälle gegeben.

Abb. 1



Diese Tumoren werden also in jedem Lebensabschnitt beobachtet, am häufigsten treten sie aber im Alter zwischen 40 und 60 Jahren auf, was ja den Regeln der allgemeinen Tumorfrequenz entspricht.

Das pathologisch-anatomische Bild:

Die Größe der mitgeteilten Granulosa- und Thekazelltumoren schwankt sehr erheblich. So finden wir Angaben über zufällig entdeckte, wenige Millimeter große Geschwülste, wie sie CIANFRANI (23), KYANK (124), BEHRENS (10), HUBER (96), u.a. beschrieben haben, bis zu Riesentumoren, die den ganzen Bauchraum ausfüllten (KERMAUNER, 109; NOVAK, 160 und DIDDLE, 33). Auffallend ist dabei, daß die Tumor-

größe auf das Ausmaß der hormonellen Funktion offensichtlich keinen Einfluß hat. So können bereits kleinste, makroskopisch nicht feststellbare Tumoren Anlaß für postklimakterische Blutungen sein. In der Regel kommen die Granulosa- Thekazelltumoren jedoch in mittlerer Größe zur Beobachtung, wobei die Form meist als mehr oder weniger kugelig bzw. ei- oder nierenförmig angegeben wird. Kleinere Geschwülste sind vorwiegend massiv, markig, während bei den größeren Tumoren häufig ein oder mehrere verschieden große zystische Hohlräume gefunden werden, welche die sonst glatte Oberfläche buckelig oder knollig vorwölben können. Daneben werden auch gelappte und knotig-höckerige Formen beschrieben. Da die Tumoren zwar meist von einer dicken, gelegentlich aber auch von einer sehr dünnen Kapsel umspannt werden, schwankt die äußere Farbe auch je nach Dicke der Hülle von weiß bis gelblich-rötlich, mitunter erscheint sie auch bläulich-grau oder fleckig. Die Konsistenz der Geschwülste wird von J. MILLER (142) mit markig weich, brüchig, zerreißlich, matschig, morsch, prall-elastisch oder gummiartig angegeben. ALLAN u. HERTIG (2) fanden bei ihren Fällen 20% zystische, 70% halbsolide und 10% solide Formen. Die Thekazelltumoren sind gewöhnlich fester und gleichen in Aussehen und Konsistenz eher Fibromen, obwohl sie auch häufig Tendenz zu zystischer Degeneration zeigen können, wie dies bei den Granulosazelltumoren meistens der Fall ist. In der Schnittfläche fallen besonders die, durch die in den einzelnen Zellen enthaltenen doppelbrechenden Lipoiden gelblich gefärbten, soliden Partien auf. Der dünnflüssige bis schleimige Inhalt der kleineren oder größeren zystischen Anteile kann klar oder durch Blutbeimengungen verfärbt sein.

Die Doppelseitigkeit wird in der Literatur verschieden angegeben. Während CORSCADEN (24) u.a. dies für die Granulosazelltumoren in 5 - 10% der Fälle annehmen, stellten BUSBY u. ANDERSON (18) bei 15%, ALLAN u. HERTIG (2) sogar bei 27,3% ihrer Fälle bilaterale Geschwülste fest. DIDDLE gibt an, daß das doppelseitige Vorkommen bei Granulosazelltumoren viermal häufiger beobachtet werden kann als bei den Thekazelltumoren.

Das histologische Bild der Granulosa- und Thekazelltumoren zeigt, wie eingangs bereits mehrfach erwähnt, extreme Variationsmöglichkeiten. Dies bezieht sich nicht nur auf die einzelnen verschiedenen Tumoren,

sondern häufig kann man auch bei ein und derselben Geschwulst völlig unterschiedliche Strukturen feststellen. Daher fordern auch viele Autoren wie NOVAK (160), GÖGL u. LANG (64), SANTESSON (183) u.a. ausdrücklich, daß das gesamte Operationspräparat an vielen Stellen systematisch untersucht werden muß, um aus dem Überwiegen einer histologischen Struktur die endgültige Diagnose stellen zu können. In der Mehrzahl der Fälle sind die Hauptkriterien für eine entsprechende Diagnose wohl die morphologische Ähnlichkeit der vorhandenen Zellen mit normalen Granulosazellen und der Nachweis eines für Granulosazellgewebe typischen Wachstums. DUBRAUSZKY u. MASSENBACH (38) fanden bei dem Vergleich der einzelnen Entwicklungsphasen der normalen Theka- und Granulosazellen mit den verschiedenen, bereits beschriebenen Erscheinungsformen der Theka- und Granulosazelltumoren weitgehende Parallelen. DUBRAUSZKY schlägt daher heute zit. nach HERMANN (83) folgende Einteilung in 4 histologische Haupttypen vor, die durch das Überwiegen der jeweiligen histologischen Struktur gekennzeichnet sind:

- 1) Trabekulärer Typ, der dem Keimstrangstadium entspricht. In einem gut ausgebildeten Stroma liegen Balken und Stränge, die aus granulosazell-ähnlichen Elementen bestehen.
- 2) Alveolärer Typ, der an das Bild des Eiballenstadiums erinnert. Diese Gruppe wird durch eine vorwiegend alveoläre Struktur des Parenchyms charakterisiert.
- 3) Follikulärer Typ, der eine Parallele zum Follikelstadium darstellt. Durch die Tendenz der Parenchymzellen, sich in Haufen oder Rosetten um ein zentrales Lumen zu ordnen, kann der Eindruck eines Follikels entstehen.
- 4) Typ der luteinisierten Granulosa- und Thekazelltumoren, der mit dem "Corpus luteum-Stadium" verglichen werden kann.

Daneben gibt es dann die große Zahl der Mischformen, in denen die genannten Haupttypen nebeneinander bestehen oder ineinander übergehen, während die reinen Formen ja viel seltener beobachtet werden. DUBRAUSZKY (40) stellt weiterhin noch fest, daß die Stromazellen der Granulosazelltumoren häufig thekazellartigen Charakter besitzen und neben den Parenchymzellen besonders reichlich Lipoidsubstanzen enthalten. NOVAK (160) weist ebenso, wie GÖGL u. LANG (64) darauf hin, daß man häufig das Vorkommen größerer sarcomatöser Abschnitte feststellen kann, die das Gesamtbild des Tumors zu bestimmen vermögen. KOTTMEIER (119) unterscheidet follikuloide, zylindrische und sarkomatöse Varianten der Granulosazelltumoren, wobei er besonders auf die Wichtigkeit verschiedener Färbemethoden und vor allen Dingen auf die Silberimprägnation zur Darstellung des Retikulums hinweist, um eine Unterscheidung zwischen den malignen sarcomatoiden Formen der Granulosazelltumoren und den Thekomen zu ermöglichen.

Das histologische Bild der eigentlichen Thekazelltumoren ist weitgehend fibrom- oder sarkomähnlich und zeichnet sich durch einen sehr hohen Lipoidgehalt des Tumorgewebes aus, der sich durch Färbung mit Sudan III als diffuse intrazelluläre Verteilung von kleinsten Fettkügelchen darstellen läßt. Außerdem zeigen diese Geschwülste eine Neigung zu Hyalinisierung. Daneben findet man aber auch häufig Partien von Zellen, die offensichtlich als Granulosazellen zu definieren sind. Dies wurde von verschiedenen Autoren bewiesen, die durch entsprechende Färbung sowohl Granulosa- als auch Thekaelemente im gleichen Tumor nachweisen konnten. Zur Frage der Luteinisierung gibt NOVAK (160) an, daß er eine überzeugende Anzahl von Fällen selbst gesehen habe, bei denen ganze Abschnitte progressiv in einem derartigen Übergang begriffen waren, und so den Eindruck eines sog. Luteoms erweckten, während andere Teile der Tumoren ihren Granulosazellcharakter behalten hatten. So wird wohl heute auch allgemein angenommen, daß das Auffinden von Luteinzellen in einem Tumor als ein charakteristisches Zeichen für Granulosa- bzw. Thekazelltumoren zu werten ist, während früher von verschiedenen Autoren eine eigene Tumorform dafüraufgestellt worden war.

Das klinische Erscheinungsbild:

Die Granulosa- und Thekazelltumoren besitzen eine ganz spezielle Symptomatologie, die durch die Möglichkeit der Hormonbildung in den einzelnen Geschwulstzellen gegeben ist. Daneben rufen natürlich die größeren Formen die gleichen unspezifischen Beschwerden wie andere Ovarialblastome hervor, nämlich Schmerzen, Verdrängungserscheinungen und Zunahme des Leibesumfanges. Wie viele und in welchem Maße die Granulosa- und Thekazelltumoren hormonal aktiv sind, läßt sich leider nicht genau feststellen, da infolge des Fehlens einer entsprechenden präoperativen Diagnose nur in sehr wenigen Fällen Hormonbestimmungen vorgenommen wurden. Für die Mehrzahl dieser Geschwülste wird jedoch eine derartige Funktion angenommen, während aber auch eine Anzahl von inaktiven Granulosazelltumoren beschrieben wird. Die Tatsache, daß auf Grund der Ergebnisse vieler Experimente die Thekazellen heute als einzige Bildungsstätte der Hormone angesehen werden müssen (WESTMANN, 233; BISKIND, 14; McKAY u. Mitarb., 137 u.a.) läßt vermuten, daß es sich bei den funktionell nicht in Erscheinung tretenden Fällen um die wenigen reinen Formen vom Typ der Granulosazelltumoren handelt (DUBRAUSZKY, 40). BER (11) glaubt, daß das Fehlen von funktionellen Symptomen noch nichts über die Fähigkeit eines Tumors zur Hormonbildung aussagt, da das klinische Bild nicht nur durch die Anwesenheit spezieller Hormone geprägt wird, sondern auch durch die entsprechende Reaktionsfähigkeit der einzelnen Organe.

Das Hauptsymptom der Östroblastome stellen in erster Linie die Blutungsanomalien dar, die durch die hormonale Wirkung dieser Geschwülste ausgelöst werden. So geben HODGSON u. Mitarb. (90) für das Material der Mayo Clinic in 74% der Fälle vaginale Blutungen und in 22% Amenorrhöen an. DIDDLE (33), BUSBY u. ANDERSON (18) und MÖBIUS (144) stellen in ihren Serien ebenfalls in fast allen Fällen Blutungsanomalien fest. Die Erscheinungsformen sind abhängig vom Alter der Tumorträgerinnen und sind natürlich in der Zeit vor der normalen Pubertät und in der Menopause besonders auffällig, da ja in diesen Phasen normalerweise keine oder fast keine Östrogene im Blutkreislauf vorhanden sind, während sich in der geschlechtsreifen Phase die von den Tumorzellen produzierten Hormonmengen zu den normalen, zyklisch bedingten Mengen nur hinzu addieren. Daß die verschie-

denen Symptome wirklich durch eine Hormonwirkung von seiten der Tumoren ausgelöst werden, läßt sich leicht dadurch beweisen, daß diese nach der Entfernung der Geschwülste wieder vollständig verschwinden. Entsprechende Hormonbestimmungen vor und nach der Operation, die als erste von SCHUSCHIANA (194) und BATIZFALVY (7) bei Granulosa- bzw. Thekazelltumoren vorgenommen wurden, bestätigen dies ebenfalls. Bei dem Auftreten vor der Zeit der normalen Pubertät finden sich manchmal die Zeichen sexueller Frühreife, die durch frühe Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale, wie starke Scham- und Achselbehaarung, Reifung der Mammæ und Brustwarzen, Vergrößerung der Genitalien und Rundung der Figur besonders augenfällig werden kann. Die dabei beobachteten Blutungen sind als rein follikuloid oder anovulatorisch aufzufassen. Wir müssen daher das ganze Bild nicht wie die meisten Autoren als Pubertas praecox, sondern als eine Pseudopubertas praecox bezeichnen. Es wurde auch bei luteinisierten Formen von Granulosazelltumoren das vermehrte Vorhandensein von Progesteronderivaten mit entsprechender Wirkung auf Uterus- und Vaginalschleimhaut nachgewiesen, wie z.B. SECKEL u. PLOTZ (197) bei ihrem Fall eines 6-jährigen Mädchens beobachten konnten, bei dem der Hormonspiegel im Urin dem einer erwachsenen Frau in der lutealen Zyklusphase entsprach. Leider besitzen wir noch keine ausreichenden Vorstellungen über das Verhältnis zwischen der Produktion von östrogenen, progesteronen und evtl. sogar androgenen Substanzen durch die Granulosa- Thekazelltumoren, da noch viel zu wenig genaue und systematische Hormonbestimmungen im Blut, Urin- und Tumorgewebe durchgeführt wurden. Man darf wohl annehmen, daß sich die Hormonausscheidung durch die Tumoren über das Verhältnis zur Hypophyse und Nebennierenrinde in ständiger funktioneller Bewegung befindet. Diese Vermutung gibt uns auch eine Erklärung für den häufig beobachteten Wechsel zwischen Phasen von sog. "polyhormonalen" Amenorrhöen (NOVAK) und Meno-Metrorrhagien in der Anamnese der Geschwulstträgerinnen im geschlechtsreifen Alter. Veränderungen in der Quantität der Menstruationsblutungen sind in diesem Lebensabschnitt das Hauptsymptom, während Veränderungen an den sekundären Geschlechtsmerkmalen nicht zu erwarten sind, da diese ja bereits in weiblicher Richtung voll entwickelt sind. Bei entsprechender Untersuchung können wir häufig eine glandulär-zystische Hyperplasie der Uterusschleimhaut

beobachten, die als Folge der Überfollikulinisierung auftritt. Daneben findet sich häufig auch noch eine gewisse Hyperplasie des gesamten Uterus, sowie mitunter eine Proliferation des Tubenepithels, welche besonders bei Patientinnen auffällt, die sich schon längere Zeit in der Menopause befinden. Nach KOVACS (120) und NOVAK (160) beziehen sich die Veränderungen in diesem Alter nur auf den Uterus, da die übrigen Organe die produzierten Hormone nicht auf die gleiche Weise binden, assimilieren und verwerten können wie zuvor. HERMANN (83) und FRANCIS (54) stellten demgegenüber aber auch bei Greisinnen Hypertrophie der Mammæ fest, während DIDDLE (33) postklimakterische Mastalgie als Zeichen besonders excessiver Östrogenaktivität wertet. Da allgemein bekannt ist, daß auch mikroskopisch kleine Östroblastome beträchtliche klinische Erscheinungen hervorrufen können, nehmen DETLEFSEN (30), BEHRENS (10), KRAATZ (121), KOTTMEIER (118), KOVACS (120), STOECKEL (213) u.a. bei dem Befund einer glandulär-zystischen Hyperplasie des Endometriums in der Menopause auch bei dem Fehlen eines entsprechenden makroskopischen Tastbefundes das Vorhandensein eines Granulosa- oder Thekazelltumors an und fordern die operative Entfernung in Erwägung zu ziehen, falls evtl. vorausgegangene Östrogenmedikamentation ausgeschlossen werden konnte. Demgegenüber muß die Beobachtung von HUSSLEIN (97) gestellt werden, der einen Zusammenhang zwischen Uteruswachstum und Wucherung der Schleimhaut einerseits und Hiluszellwucherungen im senil-atrophischen Ovar andererseits festgestellt hat. HUSSLEIN läßt dabei offen, ob die Hiluszellen primär die Hormone selbst bilden oder diese lediglich während der Geschlechtsreife speichern und dann in der Menopause langsam wieder abgeben. Er fordert daher radikales operatives Vorgehen erst bei evtl. Wiederauftreten der Blutungen nach einer Bestrahlung. NOVAK (160) stellt fest, daß es auch ohne geringste pathologische Veränderungen in den Ovarien zur Hyperplasie der Uterusschleimhaut kommen kann, während KOTTMEIER (118) in 92,9% der Fälle dafür Ovarialtumoren verantwortlich macht. BUSBY u. ANDERSON (18) teilen mit, daß bei weitem nicht alle Fälle von Granulosa- Thekazelltumoren, die in der Menopause auftreten, funktionellen Einfluß auf das Endometrium ausüben. Eine genaue zahlenmäßige Beurteilung der Fälle ist aber nicht möglich, da in vielen Publikationen überhaupt keine entsprechenden Befunde angeführt werden.

Das mitunter beobachtete Auftreten von Hirsutismus, verminderte Libido und vergrößertem Klitoris unterstützt nach DIDDLE die Vermutung, daß manche Formen der Granulosa-Thekazelltumoren nicht weit von den Androblastomen einzuordnen sind, eine Tatsache die TEILUM (221) auch aus der Ähnlichkeit der morphologischen Bilder undifferenzierter Typen festgestellt hat. Als weiteres Symptom wird verschiedentlich das Vorkommen von Aszites berichtet, dessen Häufigkeit von SZATHMARY (217) mit 10% angegeben wird. FRENCH (58) und v. FRIESEN (59) weisen auf die besonders große Zahl von Spontanrupturen bei Granulosa-zelltumoren hin, die zu ernststen intraabdominellen Blutungen führten.

Gleichzeitiges Vorkommen von Korpuskarzinomen und Granulosa- bzw. Thekazelltumoren:

Sehr viele Autoren nehmen in ihren Veröffentlichungen auch Stellung zu dem Problem der Korpuskarzinomentstehung durch Follikelhormoneinwirkung. Nachdem in einer Reihe von Fällen bei Granulosa- und Thekazelltumoren ein gehäuftes gleichzeitiges Vorkommen von Korpuskarzinomen festgestellt worden war, kamen viele Beschreiber zu der Ansicht, daß diese auf dem Boden einer längeren östrogenen Stimulation des Endometriums durch hormonaktive Geschwülste entstanden sind (HUSSLEIN u. SCHÜLLER, 98; THIESSEN, 223; HINZ, 88; DIDDLE, 33; INGRAM u. NOVAK, 99; HODGSON u. Mitarb., 90 u. a. m.). MANSELL u. HERTIG (129) wollen bei 15% ihrer Fälle von feminisierenden Mesenchymomen simultanes Vorkommen von Korpuskarzinomen beobachtet haben, DOCKERTY u. MUSSEY (34) sogar bei 27% aller der Patientinnen, die bereits über 50 Jahre alt waren. Im allgemeinen konnte festgestellt werden, daß derartige Geschwulstkombinationen ausnahmslos in der Menopause auftraten, sowie relativ häufig im Zusammenhang mit den eigentlich selteneren Thekazelltumoren, denen vermehrte Follikelhormonausscheidung zugesprochen wird. FREMONT-SMITH u. Mitarb. (57) teilen das Auftreten eines Korpuskarzinoms nach 8 Jahre andauernder östrogenen Medikamentation mit. HUBER (95) betrachtet die Kombination derartiger Geschwülste unter dem Gesichtspunkt seiner Theorie von der multizentrischen Karzinomentstehung, wobei er der Ansicht ist, daß der vermehrten inkretorischen Funktion der Granulosa- Thekazelltumoren, sowie den Hiluszellwucherungen bei der "Entstehung gut- oder bösartiger Systemproliferationen eine sehr wesentliche, vielleicht sogar entscheidende Bedeutung zu-

kommt". Während ursprünglich sogar eine kanzerogene Wirkung des Follikelhormons angenommen wurde, ist man heute allgemein der Auffassung BUTENANDT's (19), daß die Östrogene nur eine "bedingt krebsauslösende Wirkung" oder organspezifische Proliferationswirkung besitzen, die nur auf bereits bestehende Geschwulstanlagen entsprechend einwirken können.

Interessant ist demgegenüber die Hypothese von WOLL, HERTIG, SMITH u. JOHNSON (236), die glauben, daß die feminisierenden Tumoren auch sekundär zu einem Korpuskarzinom entstehen können. Nach ihrer Ansicht stimulieren die Stoffwechselprodukte aus dem Proteinabbau innerhalb der nekrotisch zerfallenden Korpuskarzinome die Hypophyse zu vermehrter Produktion gonadotroper Hormone, die zu einer Anregung entsprechender Zellen im Eierstock führen können, welche nun ihrerseits Östrogene produzieren und dadurch die häufig gleichzeitig bestehende Hyperplasie des Endometriums bedingen. Das Ausmaß der ovariellen Reaktion bis hin zur Entstehung von Stromatumoren wäre also dann abhängig von der Menge, Häufigkeit und Dauer der Absorption der Proteinabbauprodukte, die natürlich auch von anderen Herden im menschlichen Körper stammen können.

Gegen die Annahme eines gehäuften Auftretens von Korpuskarzinom bei gleichzeitig bestehenden follikelhormonbildenden Tumoren sprechen vor allen Dingen die Mitteilungen vom EMGE (43). Nachdem die nachträgliche Untersuchung einiger früher veröffentlichter Fälle die Diagnose einer atypischen Hyperplasie des Endometriums ergab, anstelle von Karzinom, und EMGE in seinem eigenen größeren Patientenmaterial keine derartige Geschwulstkombinationen feststellen konnte, wandte er sich an 60 verschiedene Tumorzentren und Kliniken in den USA und Kanada um entsprechende Zahlenangaben für eine größere Sammelstatistik. Während eine Reihe von Antworten nur besagte, daß ebenfalls kein gleichzeitiges Vorkommen beobachtet worden war, konnte er aus den anderen Mitteilungen eine Serie von 753 feminisierenden Mesenchymomen zusammenstellen, bei denen nur in insgesamt 3,3% der Fälle gleichzeitig ein Korpuskarzinom aufgetreten war. EMGE ist der Auffassung, daß nach dem Gesetz der großen Zahl die Möglichkeit besteht, daß bei Zunahme der Serien die Prozentzahlen für simultanes Vorkommen bei 1,5% - 2,5% anlangen könnten, was der Chance des rein zufälligen Zusammentreffens von Uterus- und Ovarialkarzinom entspräche. NEVINNY-STICKEL (157) zitiert noch LARSON, der eben-

falls aus einer großen Serie von 919 Granulosa- Thekazelltumoren nur in 4,8% der Fälle die Kombination mit Korpuskarzinom gefunden hat. Die umgekehrte Betrachtung von Korpuskarzinomserien ergaben nach RANDALL (177) in 1,5% der Fälle simultanes Vorkommen von Östroblastomen, während EMGE (43) dies sogar nur in 0,34% aus einer Serie von 1990 Fällen ermittelte. Die Ergebnisse größerer Zusammenstellungen vermitteln also ein völlig anderes Bild, als man es aus kleinen Serien zufällig gewinnen kann. Der Hauptgrund für die unterschiedlichen Zahlenangaben mag wohl in der Schwierigkeit liegen, ein Adenokarzinom des Corpus uteri von einer atypischen Hyperplasie des Endometriums zu unterscheiden, was schon von SCHRÖDER (191) hervorgehoben wurde, dem in der Literatur allgemein die erste Beschreibung eines gleichzeitigen Vorkommens bei einem Granulosazelltumor zugesprochen wird, obwohl er selbst nur von einem atypischen Epithel mit Karzinomverdacht berichtet hatte, das ein heterotopes Wachstum mit Einbruch in das Myometrium vermissen ließ. Weitere Autoren wie KOTTMEIER (119), NOVAK (160), GREENE (67), NEVINNY-STICKEL (157) u.a., weisen ebenfalls darauf hin, daß eine benigne Hyperplasie des Endometriums mitunter in hoher proliferativer Form auftritt, die dem Bild eines Adenokarzinoms sehr gleichen kann.

KAUFMANN, MÜLLER, BUTENANDT u. FRIEDRICH-FRESKA (108) schreiben: "Die klinische Erfahrung lehrt, daß trotz der Häufigkeit der Hyperplasie ein Zusammentreffen von Corpus-Ca mit einer echten Schleimhauthyperplasie viel zu selten ist, um einen kausalen Zusammenhang zwischen der Überproduktion von Follikelhormon und der Karzinomentstehung annehmen zu können. Für die Karzinomentstehung in der Mamma hat sich die durch Follikelhormon verursachte Proliferation als bedeutungsvoll erwiesen, bei den Genitalkarzinomen dagegen hat sich für eine unterstützende Rolle der hormonalen Proliferation kein experimenteller Nachweis ergeben." KOVACS (120) kommt auf Grund seiner klinischen Erfahrungen zu demselben Schluß, während nach HERMANN (83) bei der Annahme einer krebsauslösenden Wirkung des Follikelhormons mehr Korpuskarzinomfälle erwartet werden müßten angesichts des heute so weit verbreiteten Hormonkonsums. Diesen Behauptungen muß aber eine neuere klinische Beobachtung gegenübergestellt werden, nach der in den letzten Jahren das Verhältnis zwischen Kollum- und Korpuskarzinom von 8 : 1 auf 2 : 1 gefallen ist.

Malignität, Prognose und Therapie:

Während früher die Granulosazelltumoren allgemein für benigne gehalten wurden, zeigen uns heute größere Serien und Sammelstatistiken, daß diese Geschwülste doch ein gewisses Ausmaß an Malignität aufweisen, weshalb sie in der amerikanischen Literatur auch vielfach als "granulosa cell carcinoma" bezeichnet werden. Auf Grund der relativ häufig zu beobachtenden Spätrezidive ist eine endgültige Beurteilung der einzelnen Fälle sehr schwierig. Da nach DIDDLE (33) ein Drittel der Rezidive erst 5 Jahre nach der Erstbehandlung und ein Fünftel sogar erst nach 10 Jahren auftreten, wie auch von KOTTMEIER (119), HENDERSON (80) u.a. bestätigt wurde, können die 5-Jahresheilungsergebnisse bei Granulosazelltumoren nicht so bewertet werden wie bei anderen Karzinomformen. Im einzelnen finden wir heute in der Literatur verschiedene Angaben über die Malignität, welche von fast allen Autoren rein klinisch aufgefaßt wird und meist für die Bezeichnung der Fälle angewandt wird, welche innerhalb von 5 Jahren nach der Erstbehandlung verstorben oder an einem Rezidiv erkrankt sind.

Autoren	Anzahl der Fälle	Malignität in Prozenten
FALLS u. Mitarb. (45)	29	31 %
BUSBY u. ANDERSON (18)	96	25 %
NOVAK (16)	32	28,1 %
KOTTMEIER (119)	70	17,1 %
ALLAN u. HERTIG (2)	37	29,7 %
HENDERSON (80)	40	35 %
HAINES u. JACKSON (74)	40	53 %
Einige Veröffentlichungen aus dem deutschen Schrifttum ¹⁾	95	31,6 %

HENDERSON (80) glaubt, daß für die besseren Heilungsergebnisse bei Granulosazelltumor mehr die Frühentdeckung auf Grund der funktionellen Aktivität verantwortlich ist als eine geringere Malignität. A.v. ALBERTINI (1) spricht von einer Semimalignität der Granulosazelltumoren, wobei er annimmt, daß einzelne Vertreter dieses Geschwulsttypus verschiedene Malignitätsgrade aufweisen.

1) In dieser Serie sind die Mitteilungen von folgenden Autoren enthalten: FOCHEM u. KOFLER, 51; GLÜCK, 63; HABBE, 73; MÖBIUS, 144; MUTH u. STOLL, 153; ROTH, 181; SCHWARZ, 195 u. SCIPIADES jun. 196).

Bösartige Thekazelltumoren werden dagegen sehr selten beschrieben. Einige Fälle wurden von JEW u. GROSS (103), FLICK u. BANFIELD (50), PROCTOR u. Mitarb. (174), sowie BUSBY u. ANDERSON (18) beobachtet; PEDOWITZ u. Mitarb. (170) schätzen das Vorkommen maligner Thekome auf 3%, während KOTTMEIER (119) es für möglich hält, daß es sich in Wirklichkeit dabei um undifferenzierte Granulosazelltumoren handelte.

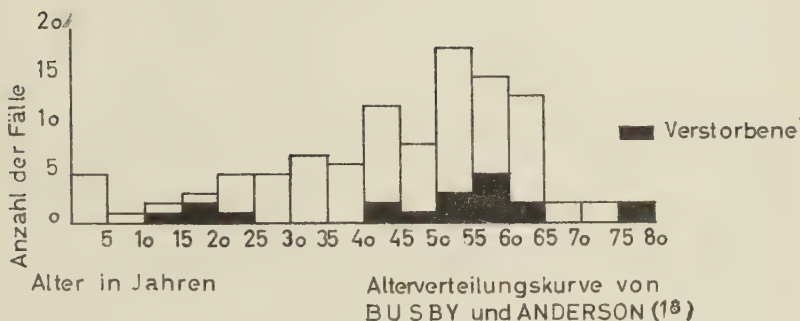
Die Metastasierung erfolgt in der Regel wie bei anderen Formen von Ovarialkarzinom. So wurden neben den häufigsten Ansiedlungen im Bauchraum und regionalen Lymphknoten auch Metastasen von Granulosazelltumoren in Leber, Milz, Pankreas, Knochen, Gehirn, Pleura, Lungen, Herz, Nieren und anderen Organen gefunden, wie DIDDLE (33), HERMANN (83), STOLL (214), GREENE u. Mitarb. (66) u.a. mitteilen. Spätrezidive, die 15 - 26 Jahre nach der Erstbehandlung auftraten, wurden von JONES u. TELINDE (104), SOMMERS u. GOODOF (206), HABBE (73), BERNHART (13) und vielen anderen Autoren beschrieben. DIDDLE (33) stellt fest, daß Rezidive nicht immer eine Verschlechterung bedeuten müssen, da diese ebenfalls viele Jahre überlebt werden können.

Der statistisch gewonnene Begriff einer "relativen Gutartigkeit" ist für den Kliniker allerdings keine sichere Grundlage dafür, welche Therapie er im Einzelfall wählen soll (MUTH u. STOLL, 153). Daher bemühen sich viele Autoren, prognostische Zeichen für die Malignität der Granulosazelltumoren zu ermitteln. Die Anschauungen über die Möglichkeiten dazu gehen sehr auseinander, besonders über den Wert histopathologischer Kriterien. A.v. ALBERTINI (1), SCHMID (185), MUTH u. STOLL (153) und NOVAK (160) glauben nicht an eine histologische Unterscheidungsmöglichkeit klinisch gut- und bösartiger Tumorformen; andere Forscher fanden aber dafür schon gewisse Anhaltspunkte. So teilten BUSBY u. ANDERSON (18) die Präparate ihrer Fälle in 4 Gruppen ein je nach Anzahl der anaplastischen Elemente, wobei sie in Gruppe I die Fälle mit weniger als 25%, Gruppe II 25 - 50%, Gruppe III 50 - 75% und Gruppe IV mit mehr als 75% anaplastischer Zellen zusammenfassen. Bei dem Vergleich mit der prozentualen Mortalität ergab sich nun dabei folgendes Bild:

Histol. Grad	Zahl d. Fälle	Tote	Mortalität
I	42	4	9,5 %
II	35	4	11,4 %
III	15	9	60,0 %
IV	4	3	75,0 %
Insgesamt	96	20	20,8 %

DUBRAUSZKY (41) nimmt nur für die Fälle eine günstige Prognose an, welche neben langer Anamnese und günstigem makroskopischen Operationsbefund im histologischen Bild weniger als 50 % anaplastische Elemente zeigen. FALLS, RAGINS u. GOLDENBERG (45) halten ebenso wie PEDOWITZ u. Mitarb. (170) bestimmte Abweichungen der Kerne in Größe und Form, vermehrte Anzahl atypischer Mitosen und die Invasion der Kapsel für Zeichen von Malignität. KOTTMEIER (119) stellte bei den sarkomatoiden Formen seiner 70 Fälle von Granulosazelltumor wesentlich häufiger Auftreten von Rezidiven fest, als bei den follikuloiden und zylindrischen Varianten. Die Beurteilung der Prognose nach dem Alter der Patientinnen erfolgt ebenfalls sehr unterschiedlich. Während v. WERDT (230) glaubte, daß die malignen Formen von Granulosazelltumor eher bei jüngeren Patientinnen gefunden werden, stellten HENDERSON (80), FALLS u. Mitarb. (45) und MUTH u. STOLL (153) im Gegenteil ein Überwiegen der bösartigen Formen im Alter fest. DIDDLE (33) und DUBRAUSZKY (41) weisen aber darauf hin, daß aus dem Zeitpunkt des Auftretens keine Rückschlüsse zu ziehen sind. Dies illustriert auch die Aufstellung von BUSBY u. ANDERSON (18) für die 96 feminisierenden Mesenchymome aus dem "Ovarian tumor registry", die hier im Original wiedergegeben ist.

Abb. 2



Das Vorkommen von Aszites wurde sowohl bei bösartigen als auch bei gutartigen Formen von Östroblastomen beobachtet (HERMANN, 83 und KNIGHT, 115) und kann daher nicht immer als ein Zeichen für Malignität gewertet werden. Daß dagegen das doppelseitige Vorkommen bei Granulosazelltumoren immer eine besonders schlechte Prognose bedeutet, konnte DIDDLE (33) anhand seiner großen Sammelstatistik nachweisen.

MUTH u. STOLL (153) treffen aus klinischen Gesichtspunkten heraus folgende Einteilung in 3 Gruppen:

- 1) hochmaligne Formen mit kurzer Anamnese und Inoperabilität;
- 2) maligne Formen mit langer Anamnese und später Rezidivierung;
- 3) gutartige Formen mit Beschränkung auf ein Ovar und langsamem lokalem Wachstum, evtl. Rückbildungsneigung.

SCIPIADES jun. (196), KOTTMEIER (119) und einige weitere Autoren weisen noch besonders darauf hin, daß durch wiederholt beobachtete Implantationsmetastasen nach Tumorrupturen die Prognose wesentlich verschlechtert wird.

Die unterschiedliche Auffassung über die Malignität der follikelhormonbildenden Tumoren hat natürlich auch geteilte Meinungen über das Ausmaß der einzuschlagenden Therapie zur Folge. Für Radikal-

operation und Behandlung wie andere Formen von primärem Ovarialkarzinom in allen Fällen sprechen sich ISRAEL u. MUTH (100), HABBE (73), DIDDLE (32), HENDERSON (80), CORSCADEN (24), sowie MORETON u. LEDDY (147), aus. Während FALLS u. Mitarb. (45), BUSBY u. ANDERSON (18) und KNIGHT (115) dies mit Nachdruck nur bei älteren Patientinnen fordern. Viele Autoren befürworten jedoch bei einseitigem Auftreten und vor allen Dingen bei jüngeren Patientinnen mit Wunsch nach weiteren Schwangerschaften ein mehr konservatives Vorgehen (SPENCER u. HOLLENBECK, 210; MARTIUS, 133; MUTH u. STOLL, 153; DUBRAUSZKY, 41; AYRE u. FOOTE, 3; KOTTMEIER, 119; KRAATZ, 121 u. a.). Allgemein wird bei diesen Fällen die Wichtigkeit regelmäßiger Nachuntersuchungen betont.

Die Strahlensensibilität der Granulosa- und Thekazelltumoren und damit der Wert einer Bestrahlung dieser Geschwülste wird ebenfalls nicht einheitlich beurteilt. MORETON u. LEDDY (147) führen die in den früheren Jahren veröffentlichten guten Erfolge der Strahlentherapie auf zu kurze Beobachtungszeiten zurück. Sie sind der Auffassung, daß durch die damals üblichen kleinen Strahlendosen nur ein vorübergehendes Verschwinden der Symptome erzielt worden war, während die eigentlichen Tumorzellen nicht zerstört wurden. HABBE (73), DIDDLE (33) und HERMANN (83) beobachteten nur mäßige Wirkung der Röntgenstrahlen auf die Granulosazelltumoren, MUNNEL u. TAYLOR (152) ebenso wie HENDERSON (80) bei Rezidiven sogar überhaupt keine. BUSBY u. ANDERSON (18) weisen darauf hin, daß eine Beurteilung der Werte bei der Nachbestrahlung noch nicht möglich ist, da nur wenige und meist schon weit fortgeschrittene Fälle mit dieser Methode behandelt wurden. Gute Ergebnisse beobachteten dagegen u.a. STOLL (214), FLICK u. BANFIELD (50). Eine Nachbestrahlung in allen Fällen fordern ORTS (165), DETLEFSEN (30), BERNHART (13); KOTTMEIER (119) dagegen nur bei den Fällen vom sarkomatoiden Typ, sowie bei Rupturen und bei Ausbreitung der Tumoren über die Grenzen des Ovariums hinaus.

JONES u. TELINDE (104) glauben, daß die Erstbehandlung überhaupt keinen Einfluß auf evtl. Auftreten von Rezidiven hat. GRIBOFF (69) empfiehlt Gaben von Testosteron oder Progesteron, um eine Überstimulierung der Ovarien bei abnorm starker Gonadotropinausscheidung

der Hypophyse zu verhindern, falls die in den verschiedenen Tierversuchen gewonnenen Erfahrungen auch auf den Menschen übertragbar sind. In diesem Zusammenhang muß auch noch auf die Forderung von HUSSLEIN u. SCHÜLLER (98) hingewiesen werden. Sie verlangen, die Leberfunktion für den ordentlichen Östrogenabbau mit Vitaminen aus dem B-Komplex zu stützen.

Bei dem Versuch, den Wert einzelner Behandlungsmethoden anhand einer großen Sammelstatistik zu begutachten, mußte DIDDLE (33) feststellen, daß noch viel zu wenig Patientinnen nach gleichen Gesichtspunkten behandelt und regelmäßig nachuntersucht worden sind, um sich genaue Vorstellungen über die Erfolge der verschiedenen Therapieformen machen zu können. DIDDLE konnte nur so viel daraus ersehen, daß eine nichtradikale Operation nur in den Fällen erfolgreich war, in denen die Granulöszelltumoren noch gut abgekapselt waren.

2. Disgerminom

Die andere Gruppe der selteneren Tumoren des Ovariums, welche auf Grund ihrer relativen Häufigkeit von klinischer Bedeutung sind, stellen die Disgerminome dar.

Nach J. MILLER (142) war es CHENOT, der als erster 1911 einige solide Blastome wegen ihrer histologischen Besonderheiten und ihrer Übereinstimmung mit den 1906 von CHEVASSU beschriebenen Seminomen des Hodens zusammenfaßte und von der großen Zahl der übrigen massiven Eierstockkrebsse trennte. Im Laufe der Zeit wurde diese Sonderstellung allgemein anerkannt, die einzelnen Tumoren aber mit verschiedenen Namen belegt, wie "alveoläres Sarkom, großzelliges Karzinom, embryonal carcinoma, carcinoma puellarum, tumeur de l'ovaire des filletes etc.". R. MEYER (140) prägte dann den heute überall anerkannten Begriff "Disgerminom", der im anglo-amerikanischen Schrifttum meist als "dysgerminoma ovarii" erscheint. Dabei finden wir aber auch noch die Bezeichnung "Seminom" für die analogen Geschwülste im Ovarium, welche nach BLOCKSMA (15) heute besonders von französischen Autoren und von A. v. ALBERTINI (1) angewandt wird.

Histogenese:

Nach R. MEYER entstehen die Disgerminome aus Keimepithel, das bereits vor der Differenzierung zu Ovarial- oder Hodenparenchym aus der Art geschlagen ist und seine spezifischen germinalen Fähigkeiten eingebüßt hat. KOTTMEIER (119), TEILUM (221), SANTESSON (183) und eine Reihe weiterer Autoren glauben jedoch, daß es sich bei den Disgerminomen um eine einseitige Entwicklung eines Teratoms handelt, wobei sie diese zusammen mit den Mesonephromen und Chorionepitheliomen in einer Gruppe als sog. "germ cell tumors" zusammenfassen. BLOCKSMA (15) hält es dagegen ebenso wie einige andere Forscher für möglich, daß persistierendes männliches Gewebe in den Ovarien die Grundlage für die Entwicklung der Disgerminome bildet. Am verbreitetsten ist aber heute die in dem entsprechenden Kapitel bei den Granulosa- und Thekazelltumoren bereits abgehandelte Auffassung von der Entstehung der Disgerminome aus sexuell noch undifferenzierten ovariellen Mesenchymzellen. Da mitunter innerhalb von Disgerminomen chorionepitheliomähnliche Strukturen gefunden worden sind, glauben PEDOWITZ u. GRAYZEL (169) an das Entstehen aus to-

tipotenten Zellen des primitiven Gonadenmesenchyms, die sich nicht nur in Richtung Arrhenoblastom, Granulosa- Thekazelltumoren und Disgerminom, sondern auch in Richtung Teratom und Chorionepitheliom differenzieren können.

Wir besitzen also nach wie vor nur hypothetische Anschauungen über die Genese der Disgerminome und wissen heute nur so viel, daß auf Grund der vielfach beobachteten Mischformen, Tumorkombinationen und der mitunter wechselnden funktionellen Erscheinungen einige der selteneren Geschwulstgruppen im Eierstock nicht als völlig isolierte Phänomene aufgefaßt werden dürfen, sondern schon unter gewissen gemeinsamen Gesichtspunkten zusammengefaßt werden können. Dabei können vielleicht qualitative oder auch quantitative Unterschiede bestimmter formativer Reize, evtl. verbunden mit unterschiedlicher Ansprechbarkeit der betroffenen Gewebe den Ausschlag für die verschiedenartige Entwicklung in den einzelnen Tumorarten geben.

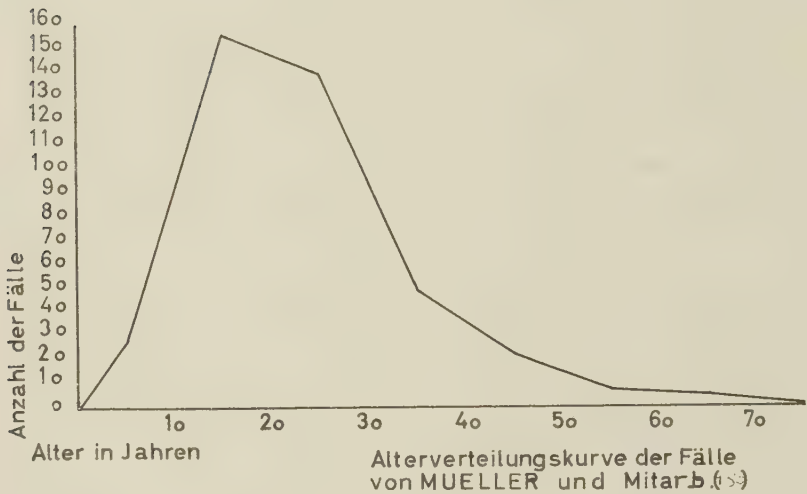
Vorkommen und Altersverteilung:

Die Zahl der in der Literatur bis 1956 mitgeteilten Disgerminome wird von NYSTRÖM (163) auf annähernd 450 Fälle geschätzt, welche zum größten Teil als Einzelbeobachtungen veröffentlicht wurden. Die Häufigkeit des Auftretens wird in Bezug auf alle Ovarialtumoren von ALLAN u. HERTIG (2) mit 0,1 %, von SJÖVALL (203) mit 0,7 % und von MÜLLER, TOPKINS u. LAPP (150) mit 1,1 % angegeben. Im Verhältnis zu den primären Ovarialkarzinomen fanden KLAFTEN (112) und SCHMID (186) das Vorkommen der Disgerminome in 3 % der Fälle, während FÖDERL (52) und NORDMEYER (159) dafür 4 % und MÜLLER u. Mitarb. sogar 4,7 % ermittelten.

Im Gegensatz zu anderen Ovarialtumoren und den histologisch identischen Seminomen des Mannes, welche nach RIEBEN (179) vorwiegend die Zeit zwischen dem 35. und 40. Lebensjahr befallen, werden die Disgerminome meist im jugendlichen Alter beobachtet. Nach SANTESSON (183) treten 81% aller Fälle vor dem 30. Lebensjahr auf und v. ALBERTINI (1), NOVAK (160) u.a. geben ein Durchschnittsalter von 18 - 20 Jahren an. Als jüngster Fall wird von MÜLLER u. Mitarb. ein 2-jähriges Mädchen angeführt, während als älteste Disgerminomträgerin wohl die 78-jährige Patientin von PEDOWITZ u. GRAYZEL (169) genannt werden muß. Weitere seltene Fälle von Disgerminomen, die erst in der Menopause beobachtet

wurden, beschreiben RIEBEN (179), NENNO (156) und FÖDERL (52). Zur Illustration der Altersverteilung seien hier die von MÜLLER u. Mitarb. zusammengestellten Altersangaben bei 427 Disgerminomfällen graphisch dargestellt:

Abb. 3



Das pathologisch-anatomische Bild:

Die Größe der beschriebenen Disgerminome schwankt von kleinen kirschgroßen Gebilden bis zu Riesentumoren, die den ganzen Bauchraum ausfüllten (nach SCHMID, 186 bis zu einem Gewicht von 6 kg). Die Mehrzahl der Geschwülste wird nach SANTESSON (183) allerdings erst klinisch festgestellt, wenn sie Mannsfaust- bis Mannskopfgröße erreicht haben. Die Form wird meist als annähernd kugelig oder eiförmig angegeben, während die Oberfläche selten glatt, vorwiegend knotige oder grobhöckerige Beschaffenheit und verschiedene Farbtonungen von wachsgelb, grünlich bis dunkelrotbraun haben kann. Die Konsistenz der Disgerminome zeigt alle Abstufungen von derb-

elastisch über gummiartig, teigig, weich-elastisch, markig bis zu brüchig. Sie hängt vor allen Dingen von dem wechselnden Verhältnis zwischen Geschwulstparenchym und bindegewebigem Stroma, sowie von dem Umfang der regressiven Veränderungen und Nekrosen ab, die wegen des häufig sehr raschen Wachstums auftreten und durch Blutungen und Geweberfall bis zur Bildung von Pseudozysten führen können. Die Schnittfläche zeigt nach FÖDERL (52) bei kleineren Tumoren ohne nennenswerte Gewebenekrosen oft eine mehr homogene, stellenweise faszikuläre und vielfach auch kleinknotige Beschaffenheit mit weißlichem, gelb bis bräunlichem Kolorit. In vielen Disgerminomen kann schon makroskopisch ein Überwiegen der bindegewebigen Anteile des Tumors festgestellt werden.

Bei der Lokalisation dieser Tumoren wird von vielen Autoren immer wieder betont, daß diese vorwiegend im rechten Ovarium auftreten. (HEDBERG, 78; SANTESSON, 183; RIEBEN, 179; NSYTRÖM 163 u.a.) So zeigen MÜLLER u. Mitarb. (150) an ihren 427 Fällen, daß in 50,1 % der rechten Eierstock und nur in 35,1 % der linken von Disgerminomen befallen war, während in den verbleibenden 14,6 % bei der Operation bilaterale Tumoren gefunden wurden. Letzteres wird übrigens von POTTER (173) und SCHMID (185) mit 30 % angegeben. Nach FÖDERL (52) handelt es sich dabei vorwiegend um eine primäre Doppelseitigkeit, da er für die meisten Fälle eine kongenitale Disposition annimmt. REIFFERSCHIED (178), HINSELMANN (87) u.a. fanden aber auch in völlig normal aussehenden kontralateralen Ovarien mikroskopische Disgerminometastasen.

Die Prädisposition für den rechten Eierstock wird von verschiedenen Autoren mit dessen langsamerer ontogenetischer Evolution erklärt und der Tendenz omnipotentes embryonales undifferenziertes Gewebe im Entwicklungsprozeß zurückzulassen (NYSTRÖM, 163 u.a.).

Nach A.v. ALBERTINI (1) ist das histologische Bild der Disgerminome wohl charakterisiert, jedoch keineswegs einheitlich, bedingt durch eine große Variationsbreite der groben histologischen Strukturen und durch die starken Schwankungen der Zytologie. Im einzelnen wird das Bild der Disgerminome gekennzeichnet durch das Vorhandensein großer (15 - 20 μ), meist kugelig oder polyedrischer Zellen, die sich zu Alveolen oder Strängen unterschiedlicher Breite anordnen können. Sie

zeigen verhältnismäßig große rundliche oder ovale Kerne, die von einem kaum färbbaren unscharfen Protoplasmasaum umgeben sind und oft neben der zarten Kernmembran noch 1 - 2 Kernkörperchen erkennen lassen. Auffallend ist besonders die ausgesprochen lockere Anordnung der Tumorzellen zwischen den verschiedenen stark entwickelten bindegewebigen Septen, die vorwiegend aus fibrösen Anteilen bestehen und neben der Tendenz zur Hyalinisierung auch meist reichliche Rundzelleninfiltration in wechselndem Ausmaß zeigen. FÖDERL (52) stellte fest, daß das Verhältnis zwischen Bindegewebe und dem epithelialem Parenchym auch innerhalb ein und desselben Tumors sehr unterschiedlich sein kann, wobei besonders an der Peripherie der Geschwülste ein Überwiegen der epithelialen Massen anzutreffen ist. Im ganzen ist der Zellcharakter durch Atypien, Polymorphie, Polychromasie und reichliche Mitosen sehr unruhig. Meist finden sich auch umfangreiche Partien mit regressiven Veränderungen und Blutungen, bei denen besonders das Auftreten von mehrkernigen Riesenzellen vom Typ Langhans auffällt. Das Hauptmerkmal der Disgerminome ist jedoch nach J. MILLER (142) die Hinfälligkeit der Epithelien, die sich, besonders bei schwacher Fixierung von den Alveolarwänden ablösen und in zusammenhängenden Haufen frei in der Lichtung liegen.

Pseudhermaphroditismus und Disgerminom:

Von R. MEYER (140) und anderen Autoren wurden in früheren Jahren Disgerminome auffallend häufig bei Pseudhermaphroditiden festgestellt. So gibt z.B. KLAFTEN (112) im Jahre 1932 an, daß von der Gesamtzahl der damals veröffentlichten Disgerminome 27 im Zusammenhang mit Pseudhermaphroditismus, 3 mit Hermaphroditismus verus bekannt worden waren, während nur 24 bei nichtzwittrigen Frauen beobachtet wurden, die allerdings zumeist minderwertige Keimdrüsenfunktionen und Genitalhypoplasie aufwiesen. Es lag daher auf der Hand, die offensichtliche Minderwertigkeit der Keimdrüsen mit der Entstehung der Disgerminome in Zusammenhang zu bringen, wobei man allerdings schon festgestellt hat, daß diese nicht unbedingt aneinander als Folge oder Ursache gebunden, sondern als koordinierte Begleiterscheinungen zu werten sind. Im Laufe der Zeit wurden aber nun immer mehr Fälle von Disgerminomen veröffentlicht, die meist bei völlig normal entwickelten Frauen gefunden worden waren. Im Jahre 1935 war die Zahl der nichtzwittrigen Patienten nach REIFFERSCHIED (178) bereits auf 60 angestie-

gen. KRAMBERG (122) schreibt, daß sich in 28 % der Fälle eine Genitalmißbildung finden soll, während RIEBEN (179) auf Grund seiner Zusammenstellung von 23 Disgerminomfällen aus verschiedenen Schweizer Kliniken zu der Auffassung kam, daß genitale Mißbildungen und Unterentwicklung bei Disgerminomträgerinnen nicht die Regel sind, sondern vielmehr Ausnahmen darstellen.

Wir selbst konnten zur Klärung dieses Problems aus einer Analyse der uns zugänglichen neueren anglo-amerikanischen, skandinavischen und deutschsprachigen Literatur feststellen, daß nur bei 4 der insgesamt 153 meist als Einzelbeobachtungen oder kleinere Serien veröffentlichten Fälle das gleichzeitige Vorkommen von Pseudhermaphroditismus angegeben war. (NOVAK, 160 und BLOCKSMA, 15.) Die ebenfalls relativ kleine Zahl der Fälle von gleichzeitiger Hypoplasie oder anderen geringfügigen Mißbildungen am Genitale konnten wir zu der Gesamtzahl der beschriebenen Fälle nicht in Beziehung bringen, da bei manchen Berichten diesbezügliche Befunde fehlen, woraus man andererseits wohl schließen darf, daß keine nennenswerten Besonderheiten vorgelegen haben. Den 127 sicher normalen Frauen können wir eine Gruppe von 22 mit gewissen Mißbildungen gegenüberstellen, was einer Verhältniszahl von 14,7 % für derartige Vorkommen entspricht. Wir wollen diese Tatsache besonders hervorheben, da in den literarischen Übersichten der meisten Einzelveröffentlichungen und vor allen Dingen auch noch in vielen Lehrbüchern die Meinung älterer Autoren angeführt wird, nach der Pseudhermaphroditismus, Hypogenitalismus und andere Formen sexueller Mißbildungen bei Disgerminomträgerinnen als charakteristisch zu bezeichnen sind. Die relative Häufigkeit der vor oder nach der Operation erfolgten Schwangerschaften ist dagegen wohl der beste Beweis für das sichere Vorhandensein von absolut funktionstüchtigem Eierstockgewebe. Die Angabe von NORDMEYER (159), daß die Fertilität nur 31 % betrage, ist dabei nicht absolut zu bewerten, da es sich bei den Disgerminomen häufig um Patientinnen im jugendlichen Alter handelt. In dem Material von SANTESSON (183) hatte z.B. die Hälfte aller zum Zeitpunkt der Operation Verheirateten bereits Kinder bekommen. MAURER u. REIHER (135) berichten sogar über einen Fall von doppelseitigem Disgerminom mit einer ausgetragenen Gravidität.

Zusammenfassend muß also nochmals ausdrücklich betont werden, daß die überwiegende Mehrzahl der Fälle, die heute zur Beobachtung gelan-

gen, keine Zeichen von sexueller Unterentwicklung oder Zwittertum aufweisen, was eine weitere Betonung eines absolut häufigen Zusammentreffens nicht mehr im gleichen Maße rechtfertigt wie früher.

Das klinische Erscheinungsbild:

Die Disgerminome besitzen im Gegensatz zu den hormonaktiven Eierstockgeschwülsten keine spezielle Symptomatik und weisen nur die für alle anderen Ovarialtumoren üblichen Beschwerden auf. Wegen der geringen sensiblen Innervation der Ovarien finden wir nach NORDMEYER (159) anfänglich nur Allgemeinerscheinungen, wie Unbehagen, Appetitlosigkeit, Schwächegefühl und Gewichtsabnahme. Je nach Ausdehnung der regressiven Veränderungen und Nekrosen kann auch Fieber auftreten. Die Menstruationsanamnese ist bei Disgerminomen völlig uncharakteristisch; auch bei doppelseitigem Befall können völlig regelmäßige Blutungen auftreten, falls noch ein Rest vollwertigen Ovarialgewebes erhalten ist. Das gewöhnlich sehr rasche und excessive Wachstum der Disgerminome führt dann sehr bald zur Zunahme des Leibesumfanges und zu Schmerzen. Die Dauer der Symptome wird durchschnittlich mit 1 - 6 Monaten angegeben. Bei Kindern wird häufig akute Erkrankung beobachtet, wie z.B. der Fall von MAREK u. Mitarb. (131) zeigt.

Während nach allgemeiner Auffassung die Disgerminome für hormonal inaktive Geschwülste gehalten werden, fanden einige Autoren, wie BER (11), BURGE (16), HEDBERG (78), MORETON u. DESJARDIUS (146), POTTER (173) u.a. bei ihren Fällen positive Aschheim-Zondeck- und Friedmann-Reaktionen, die also für eine Vermehrung der gonadotropen Hormone sprechen. Während NEIGUS (154), PEDOWITZ (169), TALAS u. Mitarb. (218) in den entsprechenden Fällen Chorionepitheliome im Zusammenhang mit Disgerminomen gefunden haben und die Herkunft der genannten Hormone damit erklären, fand SANTESSON (183) bei einem seiner Fälle, der praeoperativ einen ungewöhnlich hohen Hormonspiegel (1000 M.E. Prolan A und B vom Choriontyp/Liter Urin) trotz genauester histologischer Untersuchung nur reines Disgerminomgewebe. RIEBEN (179) zitiert eine Reihe von Autoren, die bei Männern mit Hodenseminomen vermehrte Gonadotropinausscheidung festgestellt haben, was analoges bei den Eierstockdisgerminomen erwarten ließe. USIZIMA (227) berichtet sogar über ein Disgerminom,

das offensichtliche Zeichen von Vermännlichung bei der Trägerin hervorgerufen hatte und die sich nach der Operation wieder zurückbildeten. Im histologischen Bild fand er außer normalen Disgerminomstrukturen in einem begrenzten Gebiet an der Peripherie der Geschwulst einige Hiluszellformationen, die er für die funktionelle Aktivität verantwortlich macht.

Im ganzen gesehen gibt es aber noch viel zu wenig Veröffentlichungen über das Vorkommen vermehrter Hormonausschüttung im Zusammenhang mit Disgerminomen, um daraus bindende Schlüsse ziehen zu können.

Malignität, Prognose und Therapie:

Der maligne Charakter des Disgerminoms, der sich pathologisch-anatomisch und klinisch in äußerst raschem Wachstum, infiltrativem Übergreifen auf die Nachbarorgane, Metastasen- und Rezidivbildung, sowie durch Auslösung schwerer Geschwulstkachexie offenbart, wird heute wohl allgemein anerkannt. Die früher vielfach vermutete relative Gutartigkeit dieser Tumoren beruhte nach RIEBEN (179) auf der Beurteilung kurzfristiger Beobachtungszeiten und den Zufälligkeiten, die Einzelfälle und kleinere Serien bieten können. FÖDERL (52) stellte bei seiner Sammelstatistik über 79 Fälle eine Dauerheilung von nur 23 % fest, während SANTESSON (183) für die Fälle Radiumhemmets eine Heilungsziffer von 66,7 % ermittelte und für eine Sammelstatistik von 107 Fällen 51,4 %. RIEBEN (179) fand 46,6 % Geheilte nach 5 Jahren und führt dieses Ergebnis im Vergleich zu den schlechteren Resultaten bei den primären Ovarialkarzinomen nicht auf eine geringere Malignität der Disgerminome, sondern allein auf die besseren Aussichten der Strahlentherapie zurück. MÜLLER u. Mitarb. (150) konnten bei ihrem Bericht über 427 Disgerminome keinen zusammenfassenden Überblick über deren Verlauf geben, da bei einem großen Teil keine Nachuntersuchungsbefunde bekannt sind. Bei den angegebenen Fällen stellten sie eine 5-Jahresheilung von 27,3 % fest.

Eine endgültige Beurteilung der Heilungsergebnisse können wir nur durch sorgfältig zusammengestellte Sammelstatistiken erlangen, die sich auf gewissenhafte Berichterstattung der Einzelfälle und kleinerer Serien mit den entsprechenden 5-Jahresergebnissen aufbauen.

Die Ausbreitung der Disgermonome erfolgt nach FÖDERL (52) u.a. vorwiegend vom Hilus ovarii aus, da die meist derb fibröse Tumorkapsel der Destruktion lange Widerstand leistet. Das Übergreifen auf Organe der freien Bauchhöhle wird demnach bei Disgerminomen im Gegensatz zu den primären Ovarialkarzinomen seltener beobachtet, während sich dagegen häufig bereits regionale und retroperitoneale Lymphdrüsenmetastasen entlang der großen Bauchgefäße finden. Diese Tatsache wird von vielen Autoren besonders hervorgehoben, da sich daraus für die folgende Therapie bestimmte Konsequenzen ergeben. Außerdem wurden nach MÜLLER u. Mitarb. (150) Disgerminom-Metastasen in Lungen, Niere, Leber, Milz, Pankreas, Wirbelsäule, vereinzelt auch in Thymus, Herz, Gallenblase, Nebenniere und verschiedenen Stellen des Verdauungstraktes angegeben. Einen besonders ausgeprägten Fall von fortgeschrittener Tumoraussaat beobachteten MANDEVILLE u. Mitarb. (128) bei einem 4-jährigen Negermädchen.

Nach HINSELMANN (87) treten 75 % der Rezidive bereits im ersten Jahr nach der Operation auf. Diese Beobachtung deckt sich mit den Angaben von MÜLLER u. Mitarb., wonach 75,6 % der 88 an Tumor verstorbenen Patientinnen innerhalb von 12 Monaten nach der Erstbehandlung verschieden.

Zur Beurteilung der Prognose im Einzelfall wird von allen Autoren einstimmig festgestellt, daß aus dem histologischen Bild kein Rückschluß auf die Malignität der jeweiligen Geschwülste zu ziehen ist. FÖDERL (52) glaubt, daß das Ausmaß der regressiven Veränderungen an den in die Gefäßbahn eingebrochenen Tumorzellen als Gradmesser der vorhandenen Immunkräfte des Körpers gelten kann. Daraus abzuleitende Prognosen sind aber nach RIEBEN (179) z.Zt. noch sehr fraglich. In erster Linie bleiben für die Beurteilung des weiteren Verlaufes die makroskopischen Eindrücke, die während der Operation gewonnen werden können. SANTESSON (183) fand bei der Gruppe, in welcher die Tumoren auf ein Ovar beschränkt und die Kapseln intakt waren, mit Abstand die besten Heilungsergebnisse. Die Abhängigkeit der Prognose im Vergleich zur Ausbreitung der Tumoren kann auch aus der Aufstellung von MÜLLER u. Mitarbeitern (150) entnommen werden:

Tumoren mit intakter Kapsel auf ein Ovar beschränkt:	49 Fälle, davon 44 nach 5 Jahren am Leben = <u>89,79 %</u>
Bilaterale Tumoren:	17 Fälle, davon 5 nach 5 Jahren am Leben = <u>29,41 %</u>
Tumoren mit Metastasen oder Infiltration der Umgebung:	79 Fälle, davon 20 nach 5 Jahren am Leben = <u>25,31 %</u>

Als weitere Zeichen für schlechte Heilungsaussichten werden von MÜLLER u. Mitarb. (150), sowie von PEDOWITZ u. GRAYZEL (169) das Auftreten von hämorrhagischem Aszites genannt. Daß Tumorrup-turen während der Operation den weiteren Verlauf ungünstig beein-flussen können, betonen HEDBERG (78) und KOTTMEIER (119). RIEBEN (179) konnte nachweisen, daß die Prognose bei Disgerminom-fällen um so schlechter wird, je höher das Alter der befallenen Pa-tientinnen ist. So sollen sich alle langjährigen Dauerheilungen nur auf Kranke unter dem 30. Lebensjahr beziehen. MÜLLER u. Mitarb. kamen auf Grund ihrer Beobachtungen des postoperativen Verlaufes zu der Feststellung, daß die Lebensaussichten wesentlich besser werden, falls innerhalb eines Jahres nach der Erstbehandlung keine Metastasen oder Rezidive aufgetreten sind.

Ebenso wie bei der Gruppe der Granulosa- und Thekazelltumoren herr-schen auch bei den Disgerminomen verschiedene Anschauungen über die zu wählende Therapie. Die Entscheidung zwischen radikaler oder kon-servativer Operation mit Erhaltung der ovariellen Funktion ist gerade bei einseitigen Disgerminomen und in Anbetracht des jugendlichen Al-ters der meisten Patientinnen sehr schwer zu treffen. Auf Grund per-sönlicher Erfahrungen schlagen in neuerer Zeit NOVAK (160), MANDE-VILLE u. Mitarb. (128) und HENDERSON (80) in allen Fällen radika-les operatives Vorgehen vor, dem nach PEDOWITZ u. GRAYZEL (169), MORETON u. DESJARDIUS (146) und STRESEMANN (216) immer noch eine Nachbestrahlung folgen soll. Andere Autoren wie CORSCADEN (24), MÜLLER u. Mitarb. (150), HINSELMANN (87) u.a. vertreten die Ansicht, daß bei jungen, normal entwickelten Frauen, die den

Wunsch nach Möglichkeit zu späteren Schwangerschaften äußern, eine einseitige Oophorektomie zu vertreten ist, wobei natürlich vorausgesetzt wird, daß die Geschwulst auf einen Eierstock beschränkt ist und weder Kapselperforation noch lokale oder Lymphdrüseninfiltrationen erkennbar sind. Während nach den genannten Autoren eine Nachbestrahlung für eventuelle spätere Rezidive vorbehalten bleiben soll, sind HEDBERG (78), NYSTRÖM (163), KOTTMEIER (119), RIEBEN (179) und SANTESSON (183), welche sich ebenfalls bei entsprechenden Fällen für eine konservative Entfernung des befallenen Ovariums allein aussprechen, für eine radikale Nachbestrahlung auch der makroskopisch nicht betroffenen Gegenseite, um dem Risiko eines Rezidivs im verbleibenden Eierstock vorzubeugen. SANTESSON (183) und SCHREIBER u. POLISHUK (190) konnten in diesem Zusammenhang beobachten, daß bei den in jungen Jahren bestrahlten Patientinnen die ovarielle Funktion häufig wieder erwachte und sogar Schwangerschaften mit normalen Geburten eintraten. Während nach MAURER u. REIHER (135) einige frühere Autoren wie R. MEYER, KLAFTEN und H. O. KLEINE die Disgerminome als relativ strahlenresistent bezeichneten, stellen heute nahezu alle Kliniker eine ausgeprägte Empfindlichkeit dieser Tumorguppen gegenüber den Röntgenstrahlen fest. Aus diesem Grunde empfiehlt KOTTMEIER (119) auch nur die Verabfolgung kleiner oder mittlerer Dosen. Eine zuzügliche prophylaktische Bestrahlung des Oberbauches wegen der relativ häufig beobachteten Metastasierung in den retroperitonealen Lymphbahnen entlang der großen Bauchgefäße bis hin zum Diaphragma wird von FÖDERL (52), NORDMEYER (159), RIEBEN (179), SCHMID (185) und allen schwedischen Autoren gefordert. NENNO (156) empfiehlt sogar die Einbeziehung des Mediastinums in die Bestrahlung als Regel bei allen Zweifelsfällen. SANTESSON (183) konnte den Wert einer intensiven Nachbestrahlung aller Disgerminomfälle an seinem Krankengut darstellen. NYSTRÖM (163), KOTTMEIER (119), RIEBEN (179), CHU (22) u. a. berichten von unerwartet guten Heilungserfolgen bei bereits weit fortgeschrittenen Fällen mit Fernmetastasen durch gezielte Strahlentherapie; RUSSO u. KELSO (182) konnten bei einem Fall mit Lungenmetastasen durch zuzügliche Gaben von Testosteron die Strahlenwirkung noch erheblich verbessern.

Zur Klärung der offenstehenden Fragen der Klinik der Disgerminome, wie auch der anderen Formen seltener Geschwülste des Ovariums bedarf es, wie bereits eingangs erwähnt, genauer Berichterstattung aller Einzelfälle mit den entsprechenden Nachuntersuchungsergebnissen, um auf diese Weise zu einem größeren vergleichbaren Zahlenmaterial zu kommen.

3. Arrhenoblastom

Die zweite Gruppe der hormonaktiven Geschwülste des Ovariums bilden die selten vorkommenden Arrhenoblastome.

Die erste Beobachtung eines Arrhenoblastoms bringen JAVERT u. FINN (102) in ihrem geschichtlichen Rückblick mit DAVIS in Zusammenhang, der im Jahre 1895 bei einer 26-jährigen Patientin mit Hirsutismus, tiefer Stimme und Amenorrhoe eine Ovarialgeschwulst entfernt haben soll. 1905 beschrieb dann v. PICK ein sog. "Adenoma tubulare testiculare ovarii" und einige Jahre später prägte R. MEYER den heute überall anerkannten Begriff "Arrhenoblastom", mit dem er 3 verschieden differenzierte Tumorformen zusammenfaßte.

Die Histogenese der Arrhenoblastome ist noch nicht endgültig geklärt. Während R. MEYER selbst eine Entstehung aus männlich ausgerichteten Zellen annahm, welche aus einem frühen, sexuell ambivalenten Stadium der Keimdrüsenentwicklung stammen sollen, glauben andere Autoren an eine Entstehung aus dem Rete ovarii oder an einen Zusammenhang mit der Urniere. Die Auffassung, daß es sich bei diesen Tumoren um eine einseitige Entwicklung aus teratogenen Keimen handelt, bezeichnet DUBRAUSZKY (39) als überholt und hält es selbst für möglich, daß die unter dem Namen Arrhenoblastom zusammengefaßte Geschwulstgruppe keine einheitliche Histogenese besitzt. Die dazugehörigen Tumoren können seiner Ansicht nach einerseits von den embryonalen Resten des ovariellen Mesenchyms stammen und hormonaktiv sein, andererseits aber aus dem Rete ovarii und demzufolge keine Zeichen einer inkretorischen Funktion aufweisen. In der neueren Literatur wird heute von der Mehrzahl der Autoren die Hypothese von der Entwicklung der Arrhenoblastome aus männlich determinierten ovariellen Mesenchym in der Weise vertreten, wie es in den Kapiteln über die Granulosa- und Thekazelltumoren bereits dargestellt worden ist. IVERSON (101) nimmt dagegen an, daß nicht embryonale Reste, sondern normale Paralutein- oder Thekaluteinzellen unter bestimmten Bedingungen der Anlaß für die Entstehung eines maskulinisierenden Tumors werden können. MACKINLAY (127) hält alle Arrhenoblastome, Androblastome und Gynandroblastome für Granulosazelltumoren in verschiedenen Graden der Differenzierung, wobei er glaubt, daß in den

aktiven Zellen ein "constant state of flux" zwischen Östrogen- und Androgenproduktion stattfindet.

Eine wesentliche Hilfe für die Klärung dieser Probleme dürfen wir uns von weiteren Fortschritten in der Erforschung der Biosynthese der Sexualhormone erwarten.

Vorkommen und Altersverteilung:

Im Gegensatz zu den feminisierenden Mesenchymomen werden die Arrhenoblastome wesentlich seltener beobachtet. Nach NELSON, CALDERWOOD u. COHEN (155) hat sich die 1951 von JAVERT u. FINN (102) aus der Weltliteratur zusammengestellte Zahl von 122 Fällen bis 1957 um weitere 14 Mitteilungen vermehrt. Als einzige Verhältniszahl fanden wir die Angabe von SJÖVALL (203), nach der die Arrhenoblastome 0,3 % der Ovarialtumoren ausmachen sollen. Alle Autoren (DUBRAUSZKY, 40; NOVAK, 160; SCHMID, 185 u.a.) geben übereinstimmend an, daß die Tumorart zwar in jeder Altersstufe auftreten kann, vorwiegend aber zwischen dem 20. und 35. Lebensjahr. So soll der Durchschnitt nach SEDLACZEK (198) 26 Jahre betragen. Die beiden einzigen Fälle, die bereits vor Eintritt der Pubertät zur Beobachtung gelangten, wurden von J. MILLER (142) und in neuerer Zeit von FLANNERY (49) mitgeteilt.

Das pathologisch-anatomische Bild:

GÖGL u. LANG (64) teilen mit, daß häufig kinds- bis mannskopf-große Arrhenoblastome beschrieben werden, während Angaben über kleinere Tumoren viel seltener zu finden sind. Meist treten die Geschwülste in ovoider bis kugeligter Form auf und zeigen eine glatte oder grob höckerige Oberfläche. In vielen Fällen können bereits makroskopisch zystische Anteile festgestellt werden, während auf der Schnittfläche Hohlraumbildungen fast nie fehlen, die mit teils hellem, teils gelb bis braun gefärbtem, dünnflüssigem oder zähem Inhalt ausgefüllt sind. DUBRAUSZKY (40) fand, daß die soliden Anteile nahezu immer eine buttergelbe Farbe zeigen. Die Lokalisation der Arrhenoblastome wird vorwiegend als unilateral angegeben, wobei JONES u. EVERETT (105) sowie JAVERT u. FINN (102) besonders darauf hinweisen, daß ähnlich wie bei den Disgerminomen der rechte Eierstock häufiger befallen wird als der linke. Doppelseitigkeit

konnten JAVERT u. FINN nur in 5 % der Fälle ermitteln. Histologisch zeigen die Arrhenoblastome kein einheitliches Bild. Im allgemeinen werden sie in drei Gruppen eingeteilt:

- 1.) Das typische, ganz oder teilweise tubuläre Adenom mit hodenparenchymähnlichen Strukturen.
- 2.) Die Mittelgruppe: Geschwülste, die teils tubulär, teils diffuse atypische Wucherungen zeigen.
- 3.) Die atypischen und undifferenzierten Formen mit sarkomatoiden Strukturen.

Im amerikanischen Schrifttum finden wir die analogen Bezeichnungen 1.) tubulare adenoma; 2.) intermediate und 3.) sarcomatoid type. (NELSON u. Mitarbeiter, 155 u.a.)

Daneben weisen viele Autoren wie DUBRAUSZKY (40), GÖGL u. LANG (64) u.a. noch besonders darauf hin, daß die Arrhenoblastome auch oft lipoidspeichernde Zellen enthalten, die den Leydigischen Zwischenzellen entsprechen. DUBRAUSZKY erwähnt noch, daß gelegentlich auch teratoide Strukturen wie Knorpelinseln, Schleimzysten, glatte Muskelfasern usw. beobachtet werden können.

Das klinische Bild:

Durch ihre Fähigkeit, männliche Hormone im Überschuß zu produzieren, besitzen die Arrhenoblastome eine besonders ausgeprägte Symptomatik. Diese zeigt sich nach den Feststellungen von NOVAK (160), SCHMID (185) u.a. zunächst in einer fortschreitenden Entweiblichung, die durch eine Rückbildung der Brüste und des Uterus bis zu atrophischen Zuständen mit Oligo- und später völliger Amenorrhoe zum Ausdruck kommt. Erst dann treten die Zeichen einer Vermännlichung auf, die besonders durch regelwidrigen Haarwuchs am Kopf, Stamm und Gliedmaßen, Tieferwerden der Stimme und Hypertrophie des Klitoris charakterisiert sind. Nach der Entfernung dieser Tumoren bilden sich die Erscheinungen in umgekehrter Reihenfolge wie beim Auftreten wieder zurück, wobei allerdings die rauhe männliche Stimme meist erhalten bleibt. Der Grad der postoperativen "Refeminisierung" soll sowohl vom Alter der Patientinnen, als auch von der Dauer des Stadiums der Vermännlichung abhängen (SCHMID, 185). Daß die im Urin vermehrt gefundenen 17-Ketoster-

oide tatsächlich innerhalb der Arrhenoblastome gebildet werden, zeigen die Kontrollbestimmungen nach der Operation, welche innerhalb kurzer Zeit wieder auf normale Werte absinken (SMILEY u. Mitarb., 205; JAVERT u. FINN, 102; JONES u. EVERETT, 105 u.a.).

Obwohl nach JAVERT u. FINN (102) kein absoluter Zusammenhang zwischen histologischem Typ und Ausmaß der funktionellen Tätigkeit festgestellt werden konnte, weisen DUBRAUSZKY (40), GÖGL u. LANG (64), J. MILLER (14) u.a. darauf hin, daß die gut differenzierten tubulären Adenome oft nur geringe oder gar keine inkretorische Wirksamkeit zeigen, im Gegensatz zu den sarkomatoiden Formen mit viel bindegewebigen bzw. zwischenzellähnlichen Formationen. Nach HERBERT, BENTEEN u. LAMBERT (82) ist die Hormonproduktion indirekt proportional dem Grad der zytologischen Differenzierung. Wir finden daher auch Arrhenoblastome, die außer einer länger andauernden Amenorrhoe keine weiteren typischen Symptome zeigen. Nach SCHULTZE (193) stützt sich die Diagnose Arrhenoblastom in der Regel auf die Trias: Entweiblichung, einseitiger Ovarialtumor von bestimmten Aufbau und vermehrte Ausscheidung von 17-Ketosteroiden im Harn. Eine Unterscheidung zwischen virilisierenden Ovarialtumoren und Hyperplasie der Nebennierenrinde ist übrigens nach TALÁŠ u. Mitarb. (218) durch die chromatographische Teilung dieser 17-Ketosteroide möglich.

In einer ausführlichen Arbeit über die Beziehung zwischen Schwangerschaft und Arrhenoblastomen konnten JAVERT u. FINN (102) neben einer größeren Anzahl von prä- und postoperativen Graviditäten in 5 von 122 Fällen auch ein gleichzeitiges Vorkommen feststellen.

Es liegen aber ebenso wie bei den Granulosa-Thekazelltumoren und den Disgerminomen noch viel zu wenig genaue Hormonuntersuchungen vor, um sich ein genaues Bild machen zu können.

Malignität, Prognose und Therapie:

Da die meisten Fälle von Arrhenoblastom auf Grund ihrer Seltenheit sofort nach der Beobachtung veröffentlicht werden und nur sehr wenig Nachuntersuchungsberichte vorliegen, herrschte lange Zeit Unklarheit über das Ausmaß der Malignität. Einen genauen Überblick vermitteln dann 1951 JAVERT u. FINN (102), die sich mit entsprechenden

Fragen an 50 verschiedene Autoren gewandt hatten, welche früher sichere Fälle von Arrhenoblastom publiziert hatten. Dabei erwiesen sich 27 der 122 aus der Weltliteratur zusammengestellten Fälle auf Grund von infiltrativem Wachstum, Rezidiven und dem Tod an Metastasen als bösartig. Diese Tatsache ergibt eine Malignität von 22 %. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam NOVAK (161), der eine Rezidivrate von annähernd 20 % annahm und STETTLER (212), nach welchem 25 % der Arrhenoblastome Zeichen von Malignität tragen sollen. SCHMID (185) zitiert noch SEARLE-HAINES u. BAKER, welche darauf hinweisen, daß verhältnismäßig viele Patientinnen auch nach der 5-Jahresgrenze noch an Spätmetastasen sterben, was für eine gewisse Ähnlichkeit mit den Granulosazelltumoren spricht.

Für die prognostische Beurteilung der Einzelfälle geben JAVERT u. FINN (102) an, daß sich bösartige Formen der Arrhenoblastome gewöhnlich bereits vor oder während der Operation offenbaren und nur in seltenen Fällen die Frage der Malignität durch den makroskopischen Befund ungeklärt bleibt. Auf der anderen Seite wurden aber auch bei einigen benigne erscheinenden Tumoren Rezidive beschrieben, wie es z.B. der Fall von SCHULTZE (193) zeigt.

Das Ausmaß der Vermännlichung und die Höhe des 17-Ketosteroidspiegels stehen nach JAVERT u. FINN offensichtlich in keinem Zusammenhang mit dem Grad der Malignität im Gegensatz zu dem Auftreten von Aszites, schnellem Tumorwachstum, bilateralem Vorkommen, Adhäsionen und Ausbreitung, sowie Gewichtsverlust der Trägerinnen, welche in jedem Fall radikales chirurgisches Vorgehen fordern. Während JAVERT u. FINN auch bei ausgeprägter Malignität im histologischen Bild, trotz evtl. guten makroskopischen Befundes Relaparatomie zur Entfernung der zurückgebliebenen Geschlechtsorgane empfehlen, weist DUBRAUSZKY (40) darauf hin, daß in manchen Fällen keine Parallele zwischen klinischer und histologischer Bösartigkeit besteht. Da im ganzen gesehen der größere Teil der Arrhenoblastome als benigne zu bezeichnen sind und bereits eine ganze Reihe von postoperativen Schwangerschaften in der Literatur mitgeteilt wurden, sprechen sich alle Autoren für konservative Therapie bei einseitigen und makroskopisch unbedenklichen Geschwülsten aus (MARTIUS, 133; JAVERT u. FINN, 102; JONES u. EVERETT, 105 u.a.) In Anbetracht der ermittelten Malignität von annähernd 25 % wird aber von allen Autoren eine sorgfältige

Nachuntersuchung und Beobachtung der Patientinnen gefordert. Als erstes Anzeichen eines beginnenden Rezidives nennen JAVERT u. FINN das Wiederauftreten der Vermännlichung und steigenden Ketosteroidtiter. SCHULTZE (193) konnte aber keines dieser beiden Merkmale bei seinem Fall feststellen, was er mit dem Fehlen der Zwischenzellen bei dem Rezidivtumor in Zusammenhang bringt, an die vielleicht die hormonale Aktivität gebunden ist.

Über Strahlentherapie bei Arrhenoblastomen konnten wir in der Literatur als einzigen Hinweis nur die Mitteilung von Nelson u. Mitarb. (155) finden, die bei einem, trotz gutartigen makroskopischen Befundes 6 Wochen nach der Operation aufgetretenen Rezidiv mit Röntgentiefentherapie keinen Erfolg erzielen konnten.

Trotz der sehr kleinen Anzahl von Fällen, die bis jetzt bekannt geworden sind, besitzen wir also bereits ein relativ gutes Bild über viele Fragen der Pathologie und Klinik der Arrhenoblastome. Weitere intensive Forschungen, die sich speziell um die Klärung der Hormonproduktion und Wirkung auch im Zusammenhang mit anderen funktionellen Ovarialgeschwülsten und dem Stein-Leventhal-Syndrom bemühen muß, und genaue Veröffentlichungen weiterer Fälle mit Darstellung des postoperativen Verlaufes werden uns noch fehlende Klarheiten bringen können.

4. Eierstocksarkom

Im Gegensatz zu den Karzinomen kommen die Sarkome im Eierstock nur sehr selten vor. Nach DUBRAUSZKY (40) findet man in der neueren Literatur kaum mehr eine Mitteilung über ein primäres Ovarialsarkom. Die relative Häufigkeit in früheren Jahren erklären alle Autoren übereinstimmend durch die Verwechselungen mit anderen Eierstockgeschwülsten, die heute infolge kritischerer Beurteilung und verbesserter Kenntnisse der Histopathologie als Sonderformen zu eigenen Gruppen zusammengefaßt werden (v. ALBERTINI, 1; NOVAK, 160; KOTTMEIER, 119; TASCH, 219 u.a.). Nachdem also die Granulosa- und Thekazelltumoren, Disgerminome usw. nicht mehr als Sarkome diagnostiziert werden, beschränkt sich die Bezeichnung Ovarialsarkom nur noch auf Blastome, die aus reifen Bindegewebssubstanzen hervorgegangen sind und die Eigenschaft der Malignität besitzen, die durch destruirendes Wachstum und Metastasenbildung zum Ausdruck kommt. So werden heute im allgemeinen zwei Formen der Ovarialsarkome beschrieben, nämlich die unreifen Rundzellsarkome und die bereits etwas weiter differenzierten Spindelzellsarkome, während alle anderen sonst üblichen Sarkomformen im Eierstock nur äußerst selten beobachtet werden.

Vorkommen und Altersverteilung:

Die unterschiedliche Auffassung in der histologischen Diagnostik zwischen früher und jetzt gestatten es aber nun nicht, durch Zusammenstellung von kasuistischen Mitteilungen zu einem größeren Material zu kommen, um daraus verschiedene pathologische und klinische Fragen zu klären (TASCH, 219). Zahlreiche ältere Veröffentlichungen sind wegen der bereits erwähnten diagnostischen Verschiedenheiten nicht zu verwerten, während in der neuen Literatur nur sehr wenige und unvollständige Angaben über das Eierstocksarkom zu finden sind.

Die Häufigkeit des Auftretens der Ovarialsarkome wird von vielen Autoren mit 1 - 2 % in Bezug auf alle Ovarialneoplasmen angegeben (MARTIUS, 133; SCHROEDER u. HARTL, 192; SJÖVALL, 203 u.a.). H. SCHMID (186) schätzt das Vorkommen auf annähernd 3 %, während SCHÖMIG (188) und ROTH (181) in ihren eigenen kleineren Serien

sogar 6,4 % bzw. 9,1 % angeben. Nach SPENCER u. REEL (209) soll BARZILAI aber bei der Durchsicht von über 10 000 Ovarialgeschwülsten nur 3 glaubwürdige primäre Sarkome gefunden haben.

Für die Altersverteilung zitiert TASCH (219) in der neuen Auflage des Handbuches von SEITZ-AMREICH die bereits von J. MILLER (142) 1937 angeführten Autoren. Nach diesen sollen die Rundzellensarkome ein Durchschnittsalter von 24,5 Jahren, die spindelzelligen 45,7 und die gemischtzelligen Sarkome 52,2 Jahre aufweisen. Eine ähnliche Abhängigkeit der verschiedenen Formen vom Alter der Patientinnen beschreibt auch v. ALBERTINI (1). Das früher häufig festgestellte Überwiegen der Sarkome im jugendlichen Alter deutet NOVAK (160) mit der Annahme, daß es sich in Wirklichkeit um Granulosazelltumoren und Disgerminome gehandelt hat, da heute im Gegenteil die Sarkome des Eierstocks bei Erwachsenen häufiger beobachtet werden als bei Kindern. Nach NIESERT (158) befinden sich sogar 77 % der Sarkomträgerinnen bereits in der Menopause.

Das pathologisch-anatomische Bild:

Nach NOVAK (160) sind die Sarkome gewöhnlich mittelgroß, gelappt und knotig. Die Farbe der Oberfläche beschreibt J. MILLER (142) infolge der früh einsetzenden regressiven Veränderungen als viel mannigfaltiger als bei den Ovarialfibromen und die Konsistenz der schnell wachsenden Rundzellsarkome im Gegensatz zu den gewöhnlich harten Spindelzellsarkomen als markig weich. Die Schnittfläche erscheint an vielen Stellen fest, zeigt aber immer eine starke Tendenz zu Nekrosen, die bis zur Bildung richtiger zystischer Hohlräume führen kann.

Die Doppelseitigkeit gibt J. MILLER auf Grund seiner Sammelstatistik mit 4,9 % an.

Nach TASCH (219) bestehen die histologischen Hauptcharakteristika der Eierstocksarkome gegenüber den benignen Geschwülsten der Bindegewebsreihe in mangelnder Gewebsreife, die sich abgesehen von der Unreife der zelligen Elemente selbst insbesondere durch das qualitative und quantitative Zurücktreten, bzw. Fehlen der Interzellularsubstanz dokumentiert. Im einzelnen zeigt das mikroskopische Bild meist das Vorliegen einer spindelzelligen Form, doch wird auch oft

eine Beimischung von Rundzellen beobachtet. Wie bei Sarkomen anderer Organe werden auch im Eierstock groß- und kleinzellige Formen unterschieden. Nach NOVAK (160) tritt das eigentliche Rundzellsarkom heute sehr selten auf, während es früher auf Grund von Verwechselungen mit Granulosazelltumoren, Disgerminomen und plexiformen Karzinomen häufig diagnostiziert wurde. Zu den verschiedentlich beschriebenen Sonderformen nehmen eine Reihe von Autoren kritische Stellung: So kann z.B. nach Ansicht von J. MILLER (142) eine ödematöse Durchfeuchtung häufig zur Fehldiagnose eines Myxosarkoms führen, während es sich bei den sog. Adenosarkomen zuweilen lediglich um eine sekundäre Sarkomentwicklung in einem Ovarialkystom handelt. Die Bilder der früher als Peritheliome oder Angiosarkome bezeichneten Geschwülste erklären DUBRAUSZKY (40) und NOVAK (160) mit der verbreiteten Degeneration, die bei manchen schnell wachsenden Sarkomen eintritt und nur noch die ernährungsmäßig besser gestellten Zellnester um die Gefäße herum erkennen läßt, die ihrerseits nun primäre Gefäßtumoren vortäuschen können. TASCH (219) hält es für möglich, daß eine Reihe von besonders differenzierten Sarkomformen primär gar nicht im Eierstock, sondern in einem Teratom des Ovariums entstanden sind, bzw. als primäre Eierstocksarkome auf ein Teratom übergegriffen haben. So nimmt auch NOVAK (160) an, daß sich die seltenen Chondrosarkome vielleicht auf dem Boden eines Teratoms entwickeln. Die veröffentlichten Einzelfälle von primären Melanosarkomen des Eierstocks halten nach J. MILLER (142) und SCHMID (185) einer kritischen Prüfung nicht stand und werden heute vielmehr als Metastasen einer nicht erkannten Primärgeschwulst oder als sekundär im Zappen oder der Wand einer Dermoidzyste entstandene Gebilde gedeutet. ZEIGERMANN u. Mitarb. (238) beschreiben einen weiteren Fall von Lymphosarkom des Ovariums, wobei sie sich gegen die Ausdrücke primär und sekundär wenden, da nach allgemeiner Anschauung für die Lymphosarkome und Leukämien ein multizentrischer Ursprung angenommen werden muß.

Malignität, Prognose und Therapie:

Über die Malignität der Ovarialsarkome besteht wohl kein Zweifel und die Behandlung erfolgt deshalb nach den gleichen Richtlinien wie bei primären Eierstockkarzinomen. Da leider entsprechende Berichte über längere postoperative Beobachtungszeiten fehlen, kann die Frage,

ob bei jugendlichen Patientinnen mit einseitigen Tumoren eine konservative Operation gerechtfertigt ist, noch nicht endgültig beantwortet werden. Ebenso bestehen über den Wert einer Nachbestrahlung mit Röntgen oder Radium noch keine hinreichenden Erfahrungen. Als einzigen Hinweis für eine spezielle Prognose fanden wir die Feststellung von TASCH, nach der die Sarkome mit niederer Gewebsreife eher zu Rezidiven neigen sollen als die ausgereifteren Formen. Eine ähnliche Beobachtung stammt auch von J. MILLER.

In Anbetracht der Seltenheit dieser Geschwulstart ist es nicht verwunderlich, daß wir heute noch sehr wenig über Klinik und Heilungserfolge wissen. Jeder neu zur Beobachtung gelangende Fall sollte daher veröffentlicht und mit den entsprechenden Nachuntersuchungsergebnissen für Sammelforschungen zur Verfügung gestellt werden.

5. Teratom des Eierstocks

Die Anwendung des Begriffes "Teratom des Eierstockes" erfolgt in der Literatur heute sehr unterschiedlich. Während manche Autoren unter dieser Bezeichnung alle die gut- und bösartigen Geschwülste des Ovariums zusammenfassen, die Produkte von mindestens zwei verschiedenen Keimblättern enthalten, wobei sie wie MARTIUS (133) zwischen "Teratoma benignum" und "Teratoblastoma embryonale malignum" unterscheiden, verstehen viele andere unter einem "Teratom" nur die soliden malignen Varianten und behalten für die wesentlich häufiger vorkommenden zystischen und meist gutartigen Formen den allgemein gebräuchlichen Begriff "Dermoidzysten" bei.

SPENCER u. REEL (209) fordern ebenso wie einige weitere Autoren ausdrücklich, in Zukunft sowohl die reifen Dermoide als auch die unreifen Embryome als Teratome zu bezeichnen. A.v. ALBERTINI (1), NOVAK (162) u.a. sprechen sich aber nach wie vor für eine Unterteilung in Dermoidzysten, maligne entartete Dermoidzysten und solide Teratome aus. J. MILLER (142) begründet dies mit der Feststellung, daß die Dermoidzysten mehr als tumorartige Mißbildungen zu bezeichnen sind im Gegensatz zu den als echte Geschwülste auftretenden Teratomen.

Da die unterschiedliche Auslegung der Bezeichnung Teratom zu Mißverständnissen und Verwechselungen führen kann, ist die Einigung auf eine einheitliche, international anerkannte Nomenklatur für die allgemeine Verständigung und die Möglichkeit eines Erfahrungsaustausches anzustreben.

In dieser Arbeit soll nur kurz auf die malignen Formen der embryonalen Geschwülste eingegangen werden, wobei zwischen den verkrebsten zystischen Dermoiden und den primär bereits als bösartig anzusprechenden soliden Teratomen unterschieden wird. Im Anschluß daran soll noch über die beiden Sonderformen der Ovarialteratome berichtet werden, nämlich über die sog. "Struma ovarii" und das primäre Chorion-epitheliom des Eierstocks.

Maligne entartete Dermoidzysten:

Bei den relativ häufig vorkommenden gutartigen Dermoidzysten, die nach MARTIUS (133), J. MILLER (142) u.a. 10 - 11 % aller Ovarialtumoren ausmachen, finden wir nur in sehr seltenen Fällen eine maligne Entartung. J. MILLER gibt für letzteres folgende Entstehungsmöglichkeiten an:

- 1.) Das Karzinom geht von einem Dermoid selbst aus:
 - a) vom Zapfen
 - b) vom Balg;
- 2.) Ein Karzinom greift vom Ovarialrest auf das Dermoid über:
 - a) von einem soliden Ovarialkarzinom
 - b) von einem krebsigen Ovarialkystom aus;
- 3.) Ein genitaler Krebs greift auf die Dermoidzyste über;

(z.B. von einem primären Uteruskarzinom aus)
- 4.) Ein extragenitales Karzinom bricht in ein Dermoid ein;

(z.B. Dickdarmkarzinom)
- 5.) Ein extragenitales Karzinom metastasiert in ein Dermoid.

Die Verkrebsung kann dabei von mehreren oder vielen Stellen zugleich ausgehen und verschiedene Grade der Entwicklung aufweisen. Histologisch handelt es sich nach J. MILLER überwiegend um teilweise verhornende Plattenepithelkrebse, die entweder als Markschwamm, Carcinoma simplex oder als Scirrhus zu bezeichnen sind. Die übrigen Anteile dieser Geschwülste zeigen die charakteristischen Strukturen der Dermoide, die durch zystischen Aufbau, starkes Überwiegen der ektodermalen Anteile und gut ausdifferenzierten Gewebselementen zum Ausdruck kommen. Während die gutartigen Formen am häufigsten im 3. und 4. Dezennium operativ festgestellt werden, kommen die maligne entarteten Dermoidzysten vorwiegend im 4. - 6. Dezennium zur Beobachtung (A.v. ALBERTINI, 1; J. MILLER, 142 u.a.).

Die Häufigkeit der Verkrebsung wird von den meisten Autoren mit 1 bis 1,7 % angegeben (SCHMID, 186; KERMAUNER, 109; ALLAN u. HERTIG, 2; STRESEMANN, 216 u.a.). Nach KOTTMEIER (119) soll die maligne Entartung häufiger bei bilateralen Dermoiden eintreten.

Solide Teratome:

Gegenüber den Dermoidzysten zeigen die Teratome des Eierstocks folgende Unterscheidungsmöglichkeiten: 1. primär solide Strukturen, die aber auch zystische Anteile enthalten können; 2. das Vorhandensein von Abkömmlingen aller drei Keimblätter, die vollständig systemlos und in verschiedenen, meist niedrigen Reifegraden vorkommen können; 3. Zeichen der Malignität, die histologisch durch weitgehend undifferenzierte und sehr oft bizarre Konglomerationen fetaler Elemente und klinisch durch Rezidivierung, Metastasenbildung und Tod am Tumor zum Ausdruck kommen. Eine weitere Besonderheit der Teratome ist, daß sie im Gegensatz zu den Dermoidzysten wesentlich häufiger bei jüngeren Patientinnen gefunden werden und bereits im 2. Dezennium das Maximum ihres Vorkommens erreichen (A.v. ALBERTINI, 1; NOVAK, 160 u.a.). Prozentuale Zahlen über die Häufigkeit der malignen soliden Teratome im Verhältnis zu anderen Eierstockgeschwülsten konnten wir in der Literatur nicht finden, da diese offensichtlich bei den Angaben über die malignen entarteten Dermoidzysten enthalten sind. Allgemein wird von allen Autoren nur festgestellt, daß die soliden embryonalen Formen äußerst selten vorkommen.

Als pathologisch-anatomische Besonderheiten gibt J. MILLER (142) das rasche Wachstum der Teratome an, während NOVAK (160) auf ihre starke Tendenz zu Kapselperforationen und Implantationen ins Peritoneum hinweist. Die Schnittfläche der meist unilateralen, in kleinerer oder mittlerer Größe zu beobachtenden Geschwülste zeigt entsprechend der Aufteilung der einzelnen Gewebsarten ein sehr vielfältiges Bild. Während die allgemeine histologische Diagnose keine Schwierigkeit bereitet, ist es aber manchmal sehr schwer oder sogar unmöglich, die einzelnen Bestandteile zu identifizieren. Die Malignität der Teratome wird heute von allen Autoren anerkannt. FRANK (55) ermittelte eine Mortalität von 88 % innerhalb eines Jahres nach der Operation, während SCHÖMIG (188) bei seinen Fällen eine 5-Jahresheilung von nur 11 % erreichen konnte. CORSCADEN (24) stellt fest, daß in den meisten Fällen lokale Rezidive beobachtet werden können und daneben auch Metastasierung in entfernte Organe. Nach A.v. ALBERTINI (1) können die Metastasen der embryonalen Teratome ebenfalls Bestandteile aller drei Keimblätter enthalten, oft ist aber nur eine Gewebsart nachzuweisen.

Falls die Geschwülste bereits infiltrativ wachsen, bezeichnet HARRIS (76) die Prognose als hoffnungslos, ebenso wie NOVAK (162) nach dem Auftreten von Rezidiven. In Anbetracht der wenigen Fälle besteht noch keine Möglichkeit, die Werte der einzelnen Therapieformen genauer zu beurteilen. Nach NOVAK (162), KOTTMEIER (119) und SMELTZER (204) sollen jedoch Röntgenstrahlen wenig Erfolg versprechen und als Methode der Wahl nur radikales operatives Vorgehen in Frage kommen. SMELTZER weist noch besonders darauf hin, daß gerade bei Kindern die Teratome als gestielte Geschwülste bei Erstoperationen einen benignen Eindruck erwecken können, aber wegen der häufigen Rezidive in der primären Ausbreitungsregion nicht bloß abgetragen werden dürfen, sondern Anlaß für ein radikales chirurgisches Vorgehen bilden müssen.

Struma ovarii:

Nach WETTELAND (235) findet sich in 15 - 20 % aller Dermoidzysten und Teratome auch Schilddrüsengewebe, wobei es vorkommen kann, daß dieses alle übrigen Anteile mehr oder weniger zurückdrängt. Die Bezeichnung "Struma ovarii" sollte aber nur für die Fälle angewandt werden, die zumindest eine Dominanz der thyreoideaähnlichen Strukturen erkennen lassen. Meist treten derartige Geschwülste zu Beginn des Klimakteriums in Erscheinung. Daß es sich dabei um Wucherungen echten Schilddrüsengewebes handelt, kann nach NOVAK (160) durch chemische und biologische Versuche bestätigt werden. So wurde auch verschiedentlich das Auftreten von thyreotoxischen Symptomen beobachtet, die nach Entfernung der Tumoren wieder verschwanden (KLEINE, 114; DUBRAUSZKY, 40 u.a.). WETTELAND erklärt dies dadurch, daß das ektopische Schilddrüsengewebe dieselben Eigenschaften und Entwicklungsmöglichkeiten aufweisen kann, wie das gewöhnliche Thyreoideaparenchym. Daher können in den entsprechenden Ovarialtumoren, die meist benignen Charakter zeigen, auch vereinzelt maligne Entartungen festgestellt werden. NOVAK (160) beschreibt einen Fall, bei dem die karzinomatösen Anteile dem Bild eines typischen Schilddrüsenkrebses entsprachen und WETTELAND (235) berichtet über eine maligne Form einer reinen Struma ovarii, die multiple Metastasen im Knochensystem aufwies, was ja der klassischen Prädilektionsstelle des Thyreoideakarzinoms entspricht.

Primäres Chorionepitheliom des Eierstocks:

Falls bei dem Befund eines Chorionepithelioms des Eierstocks die Metastasierung von einer intra- oder extrauterinen Primärgeschwulst und eine vorausgegangene Schwangerschaft ausgeschlossen werden kann, muß eine Entstehung auf dem Boden eines Teratoms angenommen werden, in welchem die trophoplastischen Elemente alle anderen Gewebsarten überlagert haben. Während nach NOVAK (160) die chorionepitheliomatöse Umwandlung in Teratomen des Hodens öfter beobachtet werden kann, ist dies ungeklärter Weise bei den analogen Tumoren des Eierstocks sehr viel seltener der Fall. TULZER (226) konnte bis 1950 in der Weltliteratur nur insgesamt 25 Mitteilungen über das Vorkommen des primären Chorionepithelioms im Ovarium feststellen. Meist sind diese Tumoren funktionell aktiv, was durch die positiven biologischen Schwangerschaftsreaktionen im Harn nachgewiesen werden kann.

Die Prognose dieser Geschwulstart bezeichnet MARRUBINI (132) als infaust, da bis jetzt in allen bekannten Fällen Frühmetastasierung beobachtet worden war, die nach DUBRAUSZKY (40) vorwiegend in die Lungen erfolgt. Die einzige Therapie ist demnach die möglichst frühzeitige chirurgische Entfernung, da die Wirkung der Strahlentherapie sehr fraglich ist.

Infolge des äußerst seltenen Vorkommens der malignen Teratome und ihre speziellen Sonderformen sollten alle in Zukunft zur Beobachtung gelangenden Fälle möglichst ausführlich beschrieben werden, um auch über diese Tumorgruppe etwas genauere Vorstellungen bekommen zu können.

6. Sondergruppen

Völlige Unklarheit herrscht in der Literatur heute nach wie vor noch über das Vorkommen und Wesen der sog. Hypernephrome, Luteome und Mesonephrome und Hiluszelladenome des Ovariums.

Zur Frage der Hypernephrome des Eierstocks hat sich nun allgemein die Auffassung durchgesetzt, daß diese nicht primär aus ovariellen Gewebe entstehen, sondern vielmehr aus abgeschnürten und versprengten Nebennierenrindenkeimen, die mitunter innerhalb des Ligamentum latum und in unmittelbarer Nähe des Hilus ovarii gefunden werden können (A.v. ALBERTINI, 1; DUBRAUSZKY, 40; NOVAK, 160; SCHMID, 185; SPENCER u. REEL, 209 u. a.). J. MILLER (142) zitiert BOVIN, nach welchem in keinem Fall von Hypernephrom des Eierstocks der Beweis erbracht worden sei, daß die Geschwulstbildung aus intraovariell liegenden Nebennierenrindenelementen entstanden ist, sondern vielmehr ein, das normale Eierstockgewebe verdrängendes Wachstum der im Ligamentum latum gelegenen Marchand'schen Nebennierenrindenkeimen vorgelegen hat. Nach NOVAK (160) wurden sowohl in der Niere als auch im Ovarium viele Tumoren als Hypernephrome bezeichnet, die heute als Adenokarzinome diagnostiziert werden. Während im allgemeinen bei den Hypernephromen eine inkretorische Wirksamkeit im Sinne einer vermehrten Produktion von androgenen Substanzen beobachtet wird, kann dies aus ungeklärten Gründen auch völlig fehlen. Die wenigen Fälle von "maskulinisierenden Luteomen" hält NOVAK eher für Tumoren, die aus adrenalem Gewebe entstanden sind, und schlägt für diese die Bezeichnung "adrenal adenomas of the ovary" vor. In Anbetracht der jüngsten Erkenntnisse über die enge Verwandtschaft zwischen Progesteron und Testosteron zieht NOVAK aber auch ein maskulinisierendes Phänomen in Erwägung, das von einem gewöhnlichen "Luteom", nämlich von einem luteinisierten Granulosazelltumor ausgeht.

Nach neuerer Auffassung handelt es sich ja bei den als "Luteomen" erscheinenden Geschwülsten immer um sekundär luteinisierte Granulosa- oder Thekazelltumoren, während den eigentlichen normal entstehenden Luteinzellen des Ovariums keine Fähigkeit zu proliferativem Wachstum zugesprochen wird.

Zur Frage des "Mesonephroma ovarii Schiller" schreibt KOTTMEIER (119), daß wir nicht wissen, ob das Mesonephrom wirklich als Tumor sui generis existiert, oder ob es sich nicht vielmehr um Geschwülste aus der Disgerminom-Embryom-Gruppe oder aber auch um Karzinome mit glomerulusartigen Proliferationen handelt.

Ebenso unklar sind unsere Vorstellungen über die sog. Hiluszelladenome. Während auf der einen Seite von verschiedenen Autoren, wie HUSSLEIN (97) u.a. eine vermehrte östrogene Wirksamkeit im Zusammenhang mit Wucherungen der Hiluszellen beobachtet werden konnte, berichten besonders amerikanische Autoren, wie BERKHEISER (12) u.a., über Zeichen von Vermännlichung, die durch Hiluszelladenome ausgelöst wurden. USIZIMA (227) fand innerhalb eines Disgerminoms ein Hiluszellnest, das er für die offensichtlich androgene Funktion dieses Tumors verantwortlich machte.

Die verschiedentlich beschriebenen Mischtumoren wie Gynandroblastome u. a. werden heute nicht als gesonderte Geschwulsteinheiten betrachtet, sondern im Zusammenhang mit den entsprechenden Tumorgruppen gesehen, die durch die Annahme einer gemeinsamen Entwicklung aus dem Mesenchym der Gonadenanlage miteinander verbunden sind.

In Anbetracht der ungeheuren Polymorphie, des Formenreichtums und der funktionellen Besonderheiten der z.T. so äußerst selten vorkommenden Neubildungen des Eierstocks ist es nicht verwunderlich, daß wir heute teilweise noch sehr unklare Vorstellungen besitzen, welche am deutlichsten bereits in der Unsicherheit der Nomenklatur und der Unzulänglichkeit der Einteilungsversuche in einzelne klar umrissene Gruppen zum Ausdruck kommt.

C. Allgemeine Therapie der bösartigen Ovarialtumoren

Da über die spezielle Therapie der einzelnen selteneren Geschwulstgruppen bereits in den entsprechenden vorhergehenden Kapiteln berichtet wurde, soll jetzt nur noch ein kurzgefaßter Überblick über die Behandlungsmöglichkeiten der fortgeschritteneren Fälle gegeben werden, welche nach den gleichen, auch für die primären Ovarialkarzinome geltenden Richtlinien erfolgt. In diesem Zusammenhang darf auf die Veröffentlichungen von RIES (180) und die Arbeiten von GALGON (60) und SCHÖNMETZLER (189) hingewiesen werden, die sich ausführlich mit diesem Problem beschäftigen.

Bei den fortgeschritteneren und offensichtlich malignen Fällen der selteneren Ovarialtumoren, sowie bei den bösartigen Teratomen und Sarkomen des Eierstocks ist heute die Radikaloperation die Therapie der Wahl, welche sich auf die bilaterale Salpingo-Oophorektomie mit totaler oder subtotaler Hysterektomie erstreckt. Während nun viele Autoren wie CAMPBELL (20), CORSCADEN (24), HUBER (95), N. MILLER (143), RANDALL (175), BARTER u. PARKS (5) u.a. ausdrücklich die Mitentfernung des Uterus in allen Fällen fordern, vertreten eine Reihe anderer Forscher die Ansicht, diesen als Radiumträger zurückzulassen, da mit dieser Methode offensichtlich bessere Heilungsergebnisse erzielt werden konnten (CRAINZ u. SCHMIEMANN, 26; CARLIN u. FRODEY, 21; FENINGER, 47 GORTON, 65; HEYMANN, 86; KOTTMEIER, 119; RIES, 180; TISCHER, 224; WETTERDAL, 234). Die Routineresektion des Netzes zur Vorbeugung einer Gefahr der Metastasierung und Aszitesbildung wird von PEMBERTON (171), CARLIN u. FRODEY (21), BARTER u. PARKS (5), RIES (180), SCHMID (186) u.a. empfohlen.

Bei den ausgebreiteteren Fällen, welche nicht mehr vollständig operiert werden können, verlangt ein großer Teil der Autoren, soviel als möglich vom Tumorgewebe zu entfernen. Da aber bis jetzt durch umfangreiche palliative Eingriffe, bei welchen durch große Tumorabbruchflächen und Gewebszerreißen die Ausbreitung der Malignome eher gefördert als verhindert wird, keine zufriedenstellende Heilungsergebnisse erzielt werden konnten, schlagen in neuerer Zeit RIES (180), RANDALL u. HALL (176), KERR u. EINSTEIN (110), KOTTMEIER (119),

GORTON (65) u.a. vor, bei primär inoperablen Fällen zunächst eine Röntgenbestrahlung verbunden mit einer entsprechenden allgemeinen Behandlung vorzunehmen, da wiederholt Rückbildungen bis zur Operationsfähigkeit und vereinzelt sogar Heilungen durch die Strahlentherapie allein beobachtet werden konnten.

Der Wert einer Strahlenbehandlung bei den vollständig operierten Fällen von malignen Ovarialtumoren wird heute wohl mit wenigen Ausnahmen von allen Autoren anerkannt. Die gebräuchlichste Methode stellen dabei z.Zt. immer noch die intrauterinen Radiumeinlagen und die Röntgenstehfeldbestrahlungen dar, die teilweise aber bereits von der Pendelbestrahlung mit der Kobalt- oder Cäsiumbombe und der Elektroschleuder abgelöst wird. Die andere Form der Aktinotherapie bildet heute die zuzügliche Verabreichung von radioaktiven Isotopen, von denen besonders das seit 1945 von J.H.MÜLLER (151) entwickelte Verfahren der intraabdominalen Applikation von kolloidalem Radiogold (Au^{198}) bei der Therapie der Ovarialkarzinome große Bedeutung erlangt hat. Inzwischen liegen bereits eine Reihe von Mitteilungen über relativ gute palliative Erfolge in der Bekämpfung der Aszitesbildung bei fortgeschrittenen Fällen vor (ELKINS u. KEETEL, 42; CRON u. Mitarb., 27; STORAASLI u. Mitarb., 215; HOHL, 92; HOFMANN-CREDNER, 91; KING u. Mitarb., 111; DENNIS, WORKMAN, u. BAUER, 29 u.a.). Auf die verschiedentlich auftretenden Nebenwirkungen bei der Anwendung von Radiogold weist besonders HARTL (77) hin. Da die besonders gefürchtete gleichzeitige Knochenmarksschädigung in erster Linie durch die γ -Strahlenanteile des Radiogoldes hervorgerufen werden soll, empfehlen in neuerer Zeit SIEGEL, HART u. Mitarb. (200) die Verabreichung von radioaktivem Yttrium (Y^{90}), das bei einer Halbwertszeit von nur 61 Stunden ein reiner β -Strahler ist, während KROHN, JAFFE u. IZENSTARK (123) durch die Anwendung von radioaktivem Chromphosphat (P^{32}), das ebenfalls nur β -Strahlen aussendet, geringere Schädigung der hämatopoetischen Organe beobachteten, bei gleich guten Erfolgen in der palliativen Aszitesbekämpfung.

Zur allgemeinen Unterstützung der aktiven Therapie der malignen Ovarialtumoren, die also aus Operation, Röntgennachbestrahlung und Verabreichung von radioaktiven Isotopen besteht, dient eine besondere internistische Behandlung, die sich auf Diät, Vitamin- und Fermentzufuhr und Bekämpfung der sog. Dysbakterie im Darm erstreckt, sowie

auf umstimmende und mesenchymaktivierende Maßnahmen, wie z.B. durch Gaben von AF 2 "Guaneri" oder Mes-Acton. In der Literatur häufen sich in letzter Zeit die Mitteilungen über die besonders gute unterstützende Wirkung der Testosteronbehandlung bei fortgeschrittenen Fällen von Ovarialkarzinomen (DRESCHER, 37; HAAS u. VERHAGEN, 71; GRIBOFF, 69; KOTTMEIER, 119; VASTERLING, 228; WENNER, 231; u.a.). Die Wirkung der Androgene soll dabei teils aus einer Hemmung der Hypophysenfunktion bestehen, die zu einer Verlangsamung des Tumorstwachstums führen kann, teils aus einer Begünstigung der Eiweißsynthese durch vermehrte Stickstoffretention, was einen allgemeinen robifizierenden Effekt bedeutet.

Wegen der verschieden stark in Erscheinung tretenden Vermännlichung bei länger andauernder Testosteronmedikamentation, empfiehlt PARTENHEIMER (167) die Anwendung von Methylandrostendiol (Notandron-Depot), welches bei gleicher anaboler Wirkung selbst in hohen Dosen keine virilisierenden Eigenschaften besitzt. THIESSEN (222) schlägt die Behandlung der Ovarialkarzinome mit großen Gaben von Progesteron vor, welches die Hypophyse bremsen und peripher der Proliferation entgegenwirken soll.

Während die Hormontherapie bereits einen festen Platz in der zuzüglichen Behandlung verschiedener Organkarzinome eingenommen hat, gilt dies leider für die Zytostatika trotz ungeheurer Forschungsarbeit noch nicht. Die als ausgesprochene Proliferationsgifte wirksamen Stoffe greifen alle Zellen des Organismus an und schädigen nicht nur die empfindlichen Tumorzellen, sondern vor allem auch das Knochenmark, da bis jetzt noch keine Präparate oder Transportmittel gefunden werden konnten, die eine ausschließliche Affinität zu dem Krebsgewebe besitzen. DOMAGK (36) fordert daher bis auf weiteres die Anwendung der zytostatischen Stoffe nur bei inoperablen und nicht mehr bestrahlbaren Patienten vorzunehmen, bei welchen noch eine gewisse Lebensverlängerung unter erträglichen Bedingungen erzielt werden kann.

Eine Verbesserung der Heilungsergebnisse durch Früherfassung ist gerade bei den malignen Tumoren des Ovariums nur in sehr geringem Maße zu erwarten und hängt in erster Linie von der Güte der Behandlung und der postoperativen Pflege ab.

III. Eigene Untersuchungen

A. Material und Methodik

Für die vorliegende kasuistische Untersuchung standen die Krankengeschichten aller Fälle mit selteneren Tumoren des Ovariums zur Verfügung, die in den Jahren 1932 bis einschließlich 1951 an der I. Frauenklinik der Universität München zur Beobachtung gelangten. In diesem Zeitabschnitt wurden insgesamt 9 Patientinnen mit Granulosazelltumor, 3 mit Sarkom und 2 mit malignem Teratom des Eierstocks erstmalig behandelt.

Daneben wird noch über 4 Fälle mit Disgerminom berichtet, die an anderen Krankenhäusern vorbehandelt und an der I. Universitätsfrauenklinik München nur zur Bestrahlung aufgenommen wurden.

Alle Fälle sollen im einzelnen kurz dargestellt und wichtige klinische Gesichtspunkte, sowie die Ergebnisse der 5-Jahresheilung bei den verschiedenen Geschwulstgruppen besonders hervorgehoben werden, um damit gleichzeitig einen Beitrag für größere Sammelstatistiken zur Verfügung zu stellen.

Während bei den nachbestrahlten Patientinnen regelmäßige Nachuntersuchungsbefunde vorliegen, da alle in der Kartei des Strahleninstitutes der I. Universitätsfrauenklinik erfaßten Fälle laufend beobachtet werden, finden sich bei einigen, nur operierten Patientinnen leider keine diesbezüglichen Angaben. Für die Beurteilung des weiteren Verlaufes dienen bei diesen Fällen nur die schriftlichen Antworten auf die im Zusammenhang mit der vorliegenden Untersuchung erfolgten Anfragen.

B. Die Fälle der I. Universitätsfrauenklinik München

1. Granulosazelltumoren

In der Zeit von 1932 bis 1951 wurden an der I. Universitätsfrauenklinik München 9 Fälle mit Granulosazelltumoren erstmalig behandelt. Für die Beurteilung der relativen Häufigkeit des Vorkommens dieser Geschwulstart stehen 2 Berichte über das primäre Ovarialkarzinom zur Verfügung, nach denen an der I. Universitätsfrauenklinik in den Jahren 1935 bis einschließlich 1951 insgesamt 180 histologisch gesicherte Fälle zur Erstbehandlung kamen. Da in diesem Zeitabschnitt 7 Granulosazelltumoren beobachtet werden konnten, ergibt sich für diese Tumorgruppe eine relative Häufigkeit von 3,8 % im Verhältnis zu den primären Ovarialkarzinomen.

Die einzelnen Fälle:

- 1) B.K., 57-jährige verheiratete Pat.; aufgen. am 28. Dez. 1932.

F.A.: o.B.

E.A.: Keine Besonderheiten.

Menarche mit 13 Jahren, Menstruation regelmäßig.
6 normale Geburten.

Menopause mit 49 Jahren.

4 Jahre später Auftreten von vaginalen Blutungen, die auf Röntgenbestrahlung wieder verschwanden. Nach weiteren 4 Jahren erneute Blutungen, die nach 9-monatiger Dauer zur Klinikeinweisung führten. Gleichzeitig leichte Gewichtsabnahme.

Status: Mittlerer E. und KZ.

Gyn.Befund: Portio nach hinten oben verzogen, o.B.
Corpus uteri etwas nach links vorne verdrängt, dahinter ein derber, zystischer, bis zum Nabel reichender Tumor.

Operation: Rechts neben dem Uterus ein bis zum Nabel reichender prall elastischer Tumor, der sich leicht hervorwölzen läßt. Makroskopisch ein Paraovarialkystom.

Ovarektomia dextra.

Histol. Befund: Maligner Granulosazelltumor.

Guter postoperativer Verlauf. Lt. Krankenblatt soll eine Röntgennachbestrahlung stattgefunden haben, deren Art und Ausmaß aber nicht näher angegeben ist.

Nach einer schriftlichen Mitteilung ist die Patientin im Jahre 1953 im Alter von 78 Jahren verstorben, also 21 Jahre nach der Erstbehandlung.

- 2) P.R., 32 Jahre alte Pat., ledig; aufgenommen am 7.Dez.1934.

F.A.: o.B.

E.A.: Masern, sonst o.B.

Menarche mit 17 Jahren, Menstruation regelmäßig.

Keine Geburten oder Abgänge

9 Monate vor der Klinikaufnahme zuweilen

Schmerzen in der linken Unterbauchseite, Druck-

und Schweregefühl, häufiger Harndrang und ständiger schwache Blutungen, leichte Gewichtsabnahme.

Operation: Vom linken Ovar ausgehender, großer vielhöckeriger Tumor, teils solider, teils zystischer Natur. Ovaryektomia sinistra.

Histol. Befund: Teilweise mehr solid, teilweise alveolär, teilweise follikulär gebaute Geschwulst, die in die Gruppe der Granulosazelltumoren gehört.

Glatte postoperativer Verlauf. Keine Nachbestrahlung und demzufolge auch keine Nachuntersuchung.

Nach schriftlicher Mitteilung befindet sich die Patientin am Leben.

- 3) Sch.W., 26-jährige verh. Pat.; aufgen. am 1.Juni 1939

F.A.: o.B.

E.A.: Doppelseitige Leistenbruchoperation, sonst o.B.

Menarche mit 14 Jahren, Menstruation regelmäßig, sehr starke Blutungen.

Keine Geburten oder Aborte.

Seit 1 1/2 Jahren unregelmäßige Blutungen, die sich 13 Wochen vor der Klinikaufnahme zu Dauerblutungen steigerten. Etwas bräunlicher Ausfluß, keine Schmerzen.

Gyn. Befund: Rechts neben dem normal lokalisierten Uterus ein faustgroßer, etwas fester Tumor, der breit dem Uterus anliegt.

Operation: Kleiner Uterus, etwas nach links verdrängt.

Im Douglas liegt eine faustgroße, vom rechten Eierstock ausgehende Dermoidzyste, die beweglich ist.

Ovarektomia dextra.

Histol. Befund: Größere Partien des Tumors zeigen kleinzellige bindegewebige Strukturen. Daneben sind aber auch ausgedehnte Flächen von kleinzelligen epithelialen Tumorwucherungen, die ohne Zweifel histologisch als Granulosazelltumor angesprochen werden müssen.

Heilverlauf komplikationslos. Keine Nachbestrahlung oder Nachuntersuchung.

Eine schriftliche Mitteilung aus dem Jahre 1948 besagte, daß die Patientin damals am Leben war, also 9 Jahre nach der Erstbehandlung.

4) B.K., 27 Jahre alte, verh. Pat.; aufgen. am 20. April 1945.

F.A.: o.B.

E.A.: Augenoperation, sonst keine Besonderheiten.

Menarche mit 14 Jahren, Menstruation regelmäßig. 3 normale Geburten.

Im Anschluß an die dritte Geburt Auftreten von unregelmäßigen Blutungen, welche 2 1/2 Jahre lang anhielten. Die in der Zwischenzeit vorgenommenen 4 Ausschabungen, Eigenblutinjektionen, Hormon- u. Vitaminkuren blieben erfolglos. Kein Adnextumor palpabel gewesen.

8 Wochen vor der erneuten Klinikaufnahme Zunahme der Blutungen und Schmerzen im Unterleib.

Gyn. Befund: Äußeres Genitale o.B., Scheide geringe Menge dunklen Blutes. Uterus normal groß und ta-dellos beweglich, antevertiert und -flektiert. Linke Adnexe geringgradig verdickt, rechtes Ovarium vergrößert.

Operation: Rechts pflaumengroßes, derbes Ovar; linke Adnexe geringgradige Verklebung, Paraovarialzyste.

Supravaginale Uterusamputation und Entfernung der rechten Adnexe.

Histol. Befund: Mehrere Schnitte aus verschiedenen Stellen des einseitigen Ovarialtumors von knapp Hühnereigröße zeigen eine recht seltene Geschwulstbildung. Man sieht in einem aufgelockerten Bindegewebe massenhaft Epithelkörperchen verschiedenster Größe, die nach außen von einem einschichtigen, kubischen, z.T. auch zylindrischen Epithel begrenzt sind. Nach innen Schichtung von polygonalen Zellen. In diesen Epithelkörperchen sieht man reichlich mit Hyalin ausgefüllte, zylinderförmige und schlauchartige Gebilde, wohl als Lichtungen und Cysten in den Epithelkörperchen aufzufassen. Diese Gebilde sind ebenfalls von einem Epithel umrandet. Manchmal erinnert der Tumor auch an eine Struma ovarii. Doch zeigt ein Parallelpräparat einer Struma ovarii keine volle Übereinstimmung damit. Am meisten ähnelt der Tumor dem Bau eines Adamantinoms.

Granulosazelltumor vom Bau eines Adamantinoms.

Komplikationsloser, postop. Verlauf. Keine Nachbestrahlung. 1949 Nachuntersuchung, die einen tadellosen Befund ergab. Einer schriftlichen Mitteilung zu Folge befindet sich die Patientin am Leben, also 13 Jahre nach der Erstbehandlung.

5) B.Th., 38 Jahre alte, verh. Pat.; aufgen. am 3.Sept. 1945.

F.A.: o.B.

E.A.: o.B.

Menarche mit 14 Jahren, Menstruation regelmäßig, ziemlich stark.

4 normale Geburten, keine Abgänge.

Seit 3 Jahren traten die Perioden meist nur in größeren Zeitabständen auf und setzten einmal sogar

9 Monate aus. Auf Spritzenbehandlung traten die Blutungen wieder auf, allerdings nie geregelt und selten spontan zum Stillstand kommend. 5 Wochen vor der Klinikaufnahme Dauerblutungen. Eine Abrasio war in einem anderen Krankenhaus vorgenommen worden.

Status: Guter A und KZ.

Gyn. Befund: Multipares Genitale, kindskopfgroßes Myom.

Operation: Übermannsfaustgroßer, einheitlicher Uterus, der kein eigentliches Myom enthält. Rechts normales Ovar, links hühnereigroß, eigentümlich fest-weich, kleine Follikel.

Supravaginale Amputation des Uterus + li. Adnexe.

Histol. Befund: Uterusschleimhaut zeigt glandulär zystische Hyperplasie, z.T. ziemlich erheblichen Grades. Ovarialtumor zeigt das Bild eines Granulosa-zelltumors. Man findet Epithelzellhaufen verschiedenster Größe im bindegewebigen Stroma eingelagert. Epithelzellhaufen sind teils solid, teils von kleinen Lichtungen durchbrochen. Zum Teil findet sich in dem epithelialen Parenchym ein recht buntes Bild.

Glatte postoperativer Verlauf, keine Nachbestrahlung oder Nachuntersuchung. Auf schriftliche Anfragen hin erfolgte keine Antwort.

6) G.H. 57-jährige, verh. Pat.; aufgen. im März 1946.

F.A.: o.B.

E.A.: Kieferhöhleneiterung, Ausschabung wegen Scheidenpolyp.

Menstruation regelmäßig, aber stark und schmerzhaft. 1 Geburt. Menopause mit 53 Jahren. Einige Wochen vor der Klinikaufnahme blutig wässriger Fluor, einige Tage lang ziemliche Blutungen. Manchmal leichte Kreuzschmerzen.

Status: E und KZ mäßig.

Gyn. Befund: Vulva und Vagina blutig, Uterus normal groß. Rechts eine hühnereigroße, zystische Resistenz. links frei.

Diagnose: Klimakterische Blutungen und Ovarialzyste, die für gutartig befunden wurde.

Therapie: Radiumeinlage (60 mgel Radium für 50 Stunden).

Der Adnextumor bildete sich daraufhin zurück. Keine Blutungen mehr.

1 Jahr später traten jedoch erneut blutiger Fluorex utero auf. Eine Abrasio ergab den Befund einer glandulär-zystischen Hyperplasie. Als sich daraufhin 3 Monate später wieder Blutungen einstellten und rechts ein inzwischen apfelgroßer Tumor zu tasten war, erfolgte Aufnahme zu Laparatomie.

Operation: Rechts neben und hinter dem Uterus ein mit dem Sigmoid und Dünndarmschlingen verwachsener apfelgroßer Tumor. Das rechte Ovar ist ganz in dem Tumor aufgegangen, der sowohl gelblich-weißliche, markige Anteile, wie auch dazwischengelegene Partien aus geronnenem Blut aufweist. Makroskopisch suspekt auf Granulosazelltumor. Supravaginale Uterusexstirpation + beide Adnexe.

Histol. Befund: Schnitt durch den Ovarialtumor ergibt die verschiedensten Wachstumsformationen eines Granulosazelltumors. Tubenschleimhaut weist außerordentliche Durchsaftung auf. Epithelien sehen geradezu gequollen aus. In der Wand Drüsen von der Art der Uterusdrüsen. Es handelt sich um eine Reaktion auf offenbar starke Follikelhormonproduktion, wobei die Drüsen in der Wandung jedoch als Endometriose zu gelten haben.

Postoperative Bestrahlung mit 20/4800 Or.

Tadelloser Entlassungsbefund.

Nachuntersuchungsergebnisse: 3 Jahre nach der Operation jeweils tadelloser Befund. Im 4. Jahr wurde jedoch ein doppelmannsfaustgroßer Tumor rechts festgestellt, der eine gewisse Beweglichkeit aufwies. Anstelle der vorgeschlagenen Operation wünschte die Patientin eine erneute Röntgen-Bestrahlung, die mit einer Gesamtdosis von 32/7480 Or verabfolgt wurde.

Daraufhin bildete sich die Geschwulst zurück. Nach 6 Monaten trat aber erneut ein apfelsinengroßes Tumorgebilde, etwas rechts von der Medianlinie auf. Eine erneut angeordnete Bestrahlung konnte, offensichtlich wegen Verschulden der Patientin erst nach weiteren 6 Monaten vorgenommen werden (19/3800 Or). Die knolligen Tumorgebilde im rechten Unterbauch hatten sich inzwischen wesentlich vergrößert und die Patientin klagte über Darmbeschwerden und Drucksymptome. Die Bestrahlung hatte keinen Erfolg, der Tumor reichte nun mit seinem oberen Pol fast bis zur Rippenhöhe. Eine ev. Operation wurde nicht mehr empfohlen, da eine vollständige Entfernung der Geschwulst aussichtslos erschien. Nach Gaben von Faktor AF 2 verbesserte sich das Allgemeinbefinden der Patientin. Der Tumor zeigte aber weitere Progredienz.

Im Jahr 1953 erlag die Patientin ihrem Leiden, also 7 Jahre nach der Erstbehandlung durch Radiumeinlagen, bzw. 6 Jahre nach der Operation.

7) B.M., 55-jährige verh. Pat.; aufgen. am 21. Oktober 1947.

F.A.: o.B.

E.A.: Masern, sonst o.B.

Menarche mit 15 Jahren, Menstruation regelmäßig. 3 normale Geburten und 1 Abort.

Menopause mit 47 Jahren. 1940 Operation bei Prolaps des Uterus. Nach der Menopause jahrelang beschwerdefrei. 5 Monate vor der Klinikaufnahme traten erstmals ganz leichte Blutungen auf, kurze Zeit vorher erneute Blutungen, manchmal ziehende Schmerzen.

Status: reduz. E. und KZ.

Gyn.- Befund: Uterus leicht vergrößert, antevertiert und -flektiert. Rechts dahinter und daneben ein gut faustgroßer, ziemlich gut beweglicher Tumor. Links o.B. Abrasio: Glandulär zystische Hyperplasie, z.T. sehr ausgeprägt. Verdacht auf Granulosazelltumor.

Operation: Rechts ein übermannsfaustgroßer, kugelig, schwammiger Tumor von glatter Oberfläche, der vom rechten Ovar ausgeht. Übergriff an einer Stelle auf das Beckenzellgewebe. Linkes Ovar weist an seiner Oberfläche kleine Zysten auf.

Totale Radikalexstirpation.

Histol. Befund: Der große Ovarialtumor ergibt einen Granulosazelltumor. Zum Teil zeigt er ein recht geordnetes Wachstum, z.T. wiederum auch deutliches Wachstum wie bei einem soliden Ca. Das Ovar der anderen Seite zeigt nicht malignes.

Tube: Epithelien und Schleimhäute sind sehr hoch gestellt, z.T. sogar mehrschichtig, also richtig proliferierend, jedoch ohne malignes Wachstum. Das ganze ist eine Parallele zu dem vorgefundenen verdickten Endometrium als bekannte Erscheinung bei Granulosazelltumoren.

Guter postoperativer Verlauf. Keine Nachbestrahlung und Nachuntersuchung. Eine schriftliche Nachricht der Patientin besagt, daß es ihr nun 10 Jahre nach der Erstbehandlung gut geht.

8) D.F., 57-jährige Witwe, aufgen. am 12. Oktober 1951

F.A.: O.B.

E.A.: Leberquetschung anlässlich eines Sturzes vom Rad. Menarche mit 15 Jahren, Menstruation regelmäßig, kaum Beschwerden. 3 normale Geburten. Menopause mit 52 Jahren. Nach 2-jähriger Pause eine mittelstarke Blutung, die sich 1 1/2 Jahre später und dann halbjährlich wiederholte. Eine Abrasio brachte kurzfristige Besserung. 5 Monate vor der Einweisung in die Klinik nahmen die Blutungen zu. Leichte ziehende Schmerzen im linken Unterbauch.

Status: Guter A und EZ.

Gyn. Befund: Vulva angeblutet, Vagina weit, hinteres Scheidengewölbe vorgebuckelt, Cervikalkanal geöffnet. Hinter dem Uterus, bes. links, ein kinds-

kopfgroßer, zystischer, schwerbeweglicher Tumor. Auf der rechten Beckenwand hinten einige Knötchen, die auffallend druckempfindlich sind.

Operation: 100 ccm seröse Flüssigkeit, mannskopfgroßer, prall-cystischer, sehr dünnwandiger Tumor, der dem linken Ovar angehört. Rechts o.B. Stumpfe Lösung der oberflächlichen Verwachsungen, wobei der Tumor platzte und als Inhalt ein bröckeliges Gewebe erkennen ließ, das makroskopisch nach Ca aussah. Keine Metastasen palpabel.
Oophorektomia et Salpingektomia sinistra. Uterus als Radiumträger zurück.

Histol. Befund: Der Tumor zeigt zunächst makroskopisch nach Aufschneiden dicke gelbliche, fettige, solide Partien, in seiner Mitte starken nekrotischen Zerfall mit Blutungen. Überall werden Stücke entfernt, die histologisch eindeutig Granulosazelltumor ergeben. Man erkennt sowohl breite, als auch schmalere, als auch flächenhafte Zellkomplexe, die alle im Bau ihrer Einzelzellen das Bild der Granulosazellen zeigen mit wechselnder Kernfärbung, meist aber intensiv. Manche Stücke sind diffus nekrotisch, durchsetzt mit alten Blutungen, besonders im Bindegewebe, also starker nekrotischer Zerfall, besonders im Zentrum des Tumors. Nur an vereinzelten Stellen zeigt der Tumor Tendenz zu infiltrativem Wachstum, während er in seiner Hauptmasse ruhig und geordnet wächst.

Glandulär zystische Hyperplasie der Corpusmucosa.

Nachbestrahlung: 2 intrauterine Radiumeinlagen mit 4 Ries'schen Eiern, Stift und Schale, insgesamt 5400 mgelh Radium. Daneben Röntgenbestrahlung mit 20/8200 Or. Stärkere Strahlenreaktion, vor allem über dem Vulvafeld.

Die laufenden Nachuntersuchungen ergeben immer tadellosen Befund. Die Patientin ist jetzt 6 Jahre nach der Erstbehandlung am Leben.

9) Z.M., 61 Jahre alte, verh. Pat.; aufgen. am 27. August 1951.

F.A.: o.B.

E.A.: Strumektomie, Ekzem, 1921 Abrasio wegen starker Blutungen.

1 Geburt, keine Fehlgeburten.

Menopause mit 46 Jahren.

Seit 1943, also 8 Jahre vor der Klinikeinweisung, traten unregelmäßige Blutungen auf, die sich seit 1950 sehr verstärkt haben. Die Patientin wurde zu diesem Zeitpunkt bereits in der Klinik aufgenommen, aber wegen einer gleichzeitigen Furunkulose nicht weiter behandelt. Die Blutungen nahmen weiter zu und die Patientin klagte über Kreuzschmerzen. Erneute Klinikeinweisung.

Status: A und KZ gut.

Gyn. Befund: Uterus myomatosus mit Verdacht auf sarkomatöse Entartung.

Operation: Überkindskopfgroßer, weißlich-livider Tumor, der dem rechten Ovar angehört, mit dem Lig. latum und Sigmoid verbacken. Tumorabtragung. Linke Adnexe erscheinen ebenfalls etwas verändert, Adhäsionen. Verdacht auf Ovarialkarzinom. Totalexstirpation unter Mitnahme beider Adnexe.

Histol. Befund: Der aufgeschnittene Ovarialtumor zeigt z.T. auffallend speckige, braun-gelbliche Partien. In dem großen Tumor befinden sich fraglos große Partien von eindeutigem Granulosazelltumor. Breitere und auch schmalere Straßen von Zellmassen durchziehen vom Rand des Granulosazelltumors die Geschwulst, Dazwischen breite bindegewebige Brücken, die nach dem Rande alte Blutungen und auch manchmal Hämosiderinablagerungen und Nekrosen aufweisen. In diesem bindegewebigen Zellkomplex findet sich starker Zerfall mit Vakuolenbildung in den Zellen. Daneben Granulosazellpartien und auch fettige Degenerationen im Bindegewebe. Es läßt sich anhand des Bildes kein sicherer Beweis für vollendete Malignität erbringen. Der kleine Ova-

rialtumor der anderen Seite zeigt lediglich ein kleines harmloses papilläres Kystom.

Uterus: glandulär zystische Hyperplasie und interstitielle Hyperplasie.

Auf dem gleichen Präparat finden sich noch 3 kleine Stückchen von Gewebe, die dem Uterus aufgelagert waren. Dabei ist die Struktur ganz eindeutig von der gleichen Morphologie wie bei dem Granulosazelltumor und ist hier ganz besonders auffällig eine immerhin stärkere Polymorphie und auch Mitosen, so daß dieses Bild sehr verdächtig auf beginnende maligne Entartung des Granulosazelltumors ist.

Nachbestrahlung: In typischer Weise von 5 Feldern aus insgesamt 9400 Or.

Nachuntersuchungsergebnisse: palpatorisch kein Anhalt für ein Rezidiv. Patientin nahm aber an Gewicht ab und der Allgemeinzustand verschlechterte sich zusehends. Blutsenkung 133/142. Thorax- und Skelettaufnahmen ergaben keinen Anhalt für isolierte Metastasen. Nach Mitteilung eines anderen Krankenhauses, in welchem die Patientin weiterbehandelt wurde, traten Milztumor, vergrößerte Leber und etwa feigengroße, derbe Drüse an der linken Halsseite auf, deren histologische Untersuchung ein Lymphogranulom mit Riesenzellen vom Sternberg'schen Typus ergab.

8 Monate nach der Erstbehandlung verstarb die Patientin nach Mitteilung des Standesamtes. Als Todesursache wurden Granulosazelltumor, Lymphogranulom und Krebskachexie angegeben.

Altersverteilung und allgemeine Anamnese:

Das Durchschnittsalter der 9 Fälle von Granulosazelltumor betrug bei der Klinikeinweisung 45,5 Jahre. Die jüngste Patientin kam im Alter von 26 Jahren zur Beobachtung, während die älteste bereits 67 Jahre alt war. 5 Patientinnen befanden sich bereits in der Menopause als die ersten Symptome eines Ovarialtumors auftraten. Das Durchschnitts-

alter bei Eintritt der Menarche betrug 14,5 Jahre. 7 oder 77 % aller Patientinnen hatten 1 oder mehrere Kinder geboren. In der Familienanamnese finden sich in keinem Fall Mitteilungen über das Auftreten maligner Tumoren.

Art und Dauer der Symptome:

Als erstes Symptom werden von allen 9 Patientinnen Blutungsanomalien angegeben, die sich in der geschlechtsreifen Phase mitunter im Wechsel zwischen Amenorrhoeen und Meno-Metrorrhagien und in der Menopause im Auftreten von diffusen unregelmäßigen Blutungen anzeigten. Die Dauer der Blutungen bis zur Operation betrug im Durchschnitt 2,33 Jahre, wobei die längste Anamnese sich über 8 Jahre erstreckte, während in einem Fall nur einige Wochen vor Beginn der Behandlung Blutungsstörungen aufgetreten waren. In 4 Fällen waren in der Zeit bis zur Operation bereits eine oder mehrere Abrasionen vorgenommen worden, durch welche ebenso wie durch die in 2 Fällen ausgeführte Kastrationsbestrahlungen mit Röntgen bzw. Radium die Blutungen nur kurzfristig zum Stehen gebracht werden konnten. Trotz wiederholter gynäkologischer Untersuchungen konnte bei diesen Fällen längere Zeit kein Tastbefund erhoben werden. Außer lang andauernden Regelanomalien waren anfänglich keine weiteren Beschwerden aufgetreten. Im Durchschnitt verstärkten sich die Blutungen 3 Monate vor der Klinikaufnahme zu Dauerblutungen, die jetzt in 6 der 9 Fälle auch mit Schmerzen im Unterleib verbunden waren. Leichte Gewichtsabnahme wurde von 2 Patientinnen angegeben.

Zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme waren in 7 Fällen Ovarialtumoren in kleiner oder mittlerer Größe palpatorisch festgestellt worden, während zweimal das Vorhandensein von Myomen angenommen worden war. Der Befund einer Glandulär-zystischen Hyperplasie der Uterusschleimhaut konnte in 5 Fällen erhoben werden, während bei den Fällen Nr. 1 - 4 keine diesbezüglichen Angaben in den Journalen festzustellen sind.

Lokalisation und Tumorgroße:

In 6 Fällen ging die Geschwulstbildung vom rechten Eierstock aus, während der linke Eierstock nur dreimal befallen war. Doppelseitiges Vorkommen der Granulosazelltumoren wurde in keinem Fall beobachtet.

Nur einmal zeigte das Ovarium der Gegenseite eine kleine Geschwulst, die sich histologisch aber als papilläres Kystom offenbarte (Fall Nr. 9). Das Ausmaß der bei der Operation gefundenen Tumoren schwankt zwischen Hühnerei- und Mannskopfgröße. Über die Hälfte der Granulosazelltumoren haben Mannsfaustgröße nicht überschritten. In 5 Fällen waren die Geschwülste frei beweglich, in 2 Fällen (Nr. 6 und 9) zeigten sich Verwachsungen mit dem Sigmoid, während in 2 weiteren (Nr. 7 und 8) nur geringfügige Adhäsionen vorlagen, die leicht gelöst werden konnten.

Therapie:

In allen 9 Fällen erfolgte Operation, die immer vollständig ausgeführt werden konnte. Im einzelnen wurden vorgenommen: Radikale Totalexstirpation in 2 Fällen (Nr. 7 und 9), supravaginale Uterusamputation mit Entfernung beider Adnexe in einem Fall (Nr. 6) und zweimal mit Entfernung nur des jeweils erkrankten Eierstocks (Nr. 4 und 5), in den restlichen 3 Fällen nur unilaterale Oophorektomie (1 - 3) und in einem weiteren zugleich Salpingektomie, wobei der Uterus als Radiumträger bewußt zurückgelassen wurde (Nr. 8).

Nur 3 der Patientinnen wurden einer Röntgennychbestrahlung unterzogen (Nr. 6, 8 und 9), wobei in einem Fall (Nr. 8) zuzüglich noch 2 intrauterine Radiumeinlagen vorgenommen wurden. Alle anderen Fälle, die bereits vor 1947 zur Beobachtung gelangten, wurden nicht nachbestrahlt, nur in dem Fall Nr. 1 aus dem Jahre 1932 findet sich im Krankenblatt eine nicht näher ausgeführte Angabe über eine verabfolgte Nachbestrahlung.

Malignität:

Bei den beiden Fällen (Nr. 6 und 9), die sich aus ihrem klinischen Verlauf als maligne erwiesen, zeigten die Tumoren bei der Operation weitgehende Verwachsungen mit den umliegenden Geweben. Weitere Zeichen der Malignität wie Aszites oder Metastasierung fehlten. Ein Hinweis auf die Bösartigkeit aus dem histologischen Bild fand sich nur in einem Fall (Nr. 9), bei welchem auf Grund der stärkeren Polymorphie und der vermehrten Mitosen in einigen Geschwulstanteilen der Verdacht auf eine maligne Entartung dieses Granulosazelltumors angenommen wurde. Beide Patientinnen befanden sich bereits in der Menopause,

die Dauer der Symptome betrug im Fall Nr. 9 8 Jahre und im Fall Nr. 6 nur einige Wochen bis zur Erstbehandlung, die allerdings auf Grund der Annahme einer gutartigen Ovarialzyste zunächst nur aus einer intrauterinen Radiumeinlage bestand, welche nur kurzfristige Besserung zur Folge hatte. Die endgültige operative Tumor-Entfernung und folgende Nachbestrahlung wurde erst nach einem weiteren Jahr vorgenommen.

Der Fall Nr. 8 zeigt dagegen bis jetzt eine günstige Prognose, trotz geringgradigem Aszites, Verwachsungen und Ruptur des Tumors bei der Operation. Vielleicht darf dies auf die günstige Wirkung der intensiven Nachbestrahlung mit Radium und Röntgen zurückgeführt werden.

Heilungsergebnisse:

Von den 3 nachbestrahlten Patientinnen erkrankte 1 (Nr. 9) lt. Mitteilung eines auswärtigen Krankenhauses kurze Zeit nach der Entlassung aus der hiesigen Klinik an Lymphogranulomatose und verstarb 8 Monate nach der Erstbehandlung. Die beiden anderen Patientinnen haben die 5-Jahres-Grenze überschritten (Nr. 6 und 8). Bei dem Fall Nr. 6 trat allerdings 3 Jahre nach der Operation ein lokales Rezidiv auf, das durch Verschulden der Patientin erst verspätet einer erneuten Bestrahlung unterzogen werden konnte. Eine operative Entfernung des gut abgrenzbaren Tumors hatte die Patientin abgelehnt. Trotz wiederholter Bestrahlungen kam die Patientin schließlich 6 Jahre nach der Erstbehandlung zum Exitus.

Da die 6 nicht nachbestrahlten Patientinnen auch nicht regelmäßig nachuntersucht wurden, kann das Auftreten von evtl. Rezidiven nicht beurteilt werden. Nach den schriftlichen Antworten der persönlich angeschriebenen Patientinnen sind heute 3 (Nr. 6, 4 und 2) bereits 10 bzw. 12 und 23 Jahre nach der Erstbehandlung am Leben. Die 1. Patientin vom Jahre 1932 verstarb 1953 im Alter von 78 Jahren, hatte die Operation also 21 Jahre überlebt. Vom Fall Nr. 3 gibt es eine Mitteilung aus dem Jahre 1948, nach welcher die Patientin 9 Jahre nach der Erstbehandlung noch am Leben war. Vom Fall Nr. 5 liegt dagegen keine Antwort vor.

Von den insgesamt 9 Fällen mit Granulosazelltumor haben also 7 die 5-Jahres-Heilungsgrenze überschritten. Eine Patientin verstarb innerhalb

eines Jahres nach der Erstbehandlung nach einer weiteren Erkrankung, während 1 Fall als verschollen gelten muß.

Zusammenfassend muß gesagt werden, daß aus diesem kleinen Zahlenmaterial noch keine Rückschlüsse auf den Wert der verschiedenen Therapieformen gezogen werden können.

Bei keiner der 9 Patientinnen mit Granulosazelltumor ist gleichzeitig das Vorkommen von Korpuskarzinomen festgestellt worden.

Hormonspiegeluntersuchungen sind leider niemals vorgenommen worden. Aus der Anamnese und den häufigen Befunden einer glandulär-zystischen Hyperplasie der Uterusschleimhaut kann jedoch bei allen Fällen angenommen werden, daß eine hormonale Aktivität der Granulosazelltumoren vorhanden gewesen ist.

2. Sarkome

In der Zeit von 1932 bis 1951 wurden an der I. Universitäts-Frauenklinik München 3 Fälle mit primärem Sarkom des Eierstocks behandelt. Im Verhältnis zu den primären Ovarialkarzinomen bedeutet dies ein relatives Vorkommen von 1,1 %.

Die einzelnen Fälle:

- 1) G.L., 37-jährige Patientin; aufgen. am 6. Oktober 1933.

F.A.: o.B.

E.A.: Masern, 1928 Entfernung des li. Ovars und beider Eileiter wegen Salpingitis duplex.
Menarche mit 15 Jahren, Menstruation regelmäßig.
2 Geburten, 1 Abort.

3 Monate vor der Klinikeinweisung wurde die Periode schwächer und 14 Tage vorher bemerkte die Patientin starke Zunahme des Leibesumfanges.

Status: ausreichender E und KZ.

Operation: Mannsfaustgroßer, bis zum Nabel reichender zystischer Tumor, ausgehend vom rechten Ovar. Schwerste Verwachsungen. Riß bei der Lösung, solider karzinomatöser Tumor als Grundlage der Cysten.

Totalexstirpation.

Histol. Diagnose: Angiosarkom. Die Bestätigung vom Path. Institut: Angioblastisches Sarkom.

Nachbestrahlung: In den Jahren 1933 und 34 viermal 50 mgel Radium für die Dauer von 24 Stunden von der Vagina aus. 4 Röntgen-Tiefeneinzeldosen mit je 360 r abdominal und dorsal.

Laufende Nachuntersuchungen: Kein Anhalt für ein Rezidiv. Die Patientin befindet sich nun bereits 25 Jahre nach der Erstbehandlung am Leben.

2) E.M., 50 Jahre alte, verh. Pat.; aufgen. 13. April 1942.

F.A.: o.B.

E.A.: Masern, Lungenentzündung, Gelenkrheumatismus, Gallenkoliken, Herzanfälle.

Menarche mit 13 Jahren, Menstruation ziemlich unregelmäßig. 2 Geburten.

1940 Radiumbestrahlung wegen Metrorrhagien, worauf die Blutungen zum Stehen kamen. Seit Oktober 1941, also 6 Monate vor der erneuten Klinikaufnahme, Schmerzen im Kreuz und Unterleib.

Status: Mittlerer AZ.

Gyn. Befund: Portio glatt, Collum kurz, eigentlicher Uterus faustgroß, nach rechts verdrängt. Rechts o.B., links ein kleinhöckeriger, auffallend derber, harter bis über Nabelhöhe reichender Tumor.

Operation: Aszites, Peritoneum tiefbläulich verfärbt. Kindskopfgroßer Uterus, links mit Myom verklebt ein Ovarialtumor, der mit dem Peritoneum verwachsen ist. Überall Metastasen, Douglas, Darm-schlingen, Peritoneum mit Knötchen besetzt. Fraglos inoperables linksseitiges Ovarialkarzinom. Probeexcision einer Peritonealmetastase.

Histol. Befund: Fibroblastisches Sarkom, massenhaft Mitosen.

Im postoperativen Verlauf trat rasche Verschlechterung des Allgemeinzustandes ein mit Temperaturanstieg. Wenige Tage später kam die Patientin unter dem Zeichen einer akuten Herz- und Kreislaufschwäche ad exitum.

3) St.E., 41-jährige ledige Pat.; aufgen. am 5. Oktober 1944.

F.A.: o.B.

E.A.: Appendektomie, 1935 Myomoperation.

Menarche mit 16 Jahren, Menstruation regelmäßig.
1 Abort.

Die seit einigen Monaten bestehenden Schmerzen verstärkten sich plötzlich wenige Tage vor der Klinikaufnahme. Kein Stuhlgang, Erbrechen.

Status: mäßiger A und EZ.

Gyn. Befund: Zustand nach supravag. Uterusamputation.

Tumor vom Douglas aus teils zystisch, teils solid, bis zur Nabelhöhe reichend.

Operation: Überkindskopfgroßer Tumor vom Ovar aus, völlig fixiert, breite adhaerente Verwachsungen. Liegt der Wirbelsäule, den großen Gefäßen ganz massiv auf, entwickelt sich rechts in die Nieren- und Ureterengegend und läßt sich keine Spur mobilisieren. Inoperabel!

Probeexcision.

Histol. Befund: Es handelt sich sicher um ein sehr zellreiches, sicher malignes Myom, Myoblastisches Sarkom. Nekrosen im Tumor, massenhaft Mitosen.

Nachbestrahlung mit Röntgen in Höhe von 20/4800 Or. Trotzdem weitere Progredienz des Tumors, der nun den ganzen Bauchraum ausfüllte und bis zum Rippenbogen reichte. 6 Monate später erneuter Versuch einer Bestrahlung. Nach einer Ganzfeldbestrahlung mit 3/1250 Or verstarb die Patientin unter den Zeichen akuten Herz- und Kreislaufversagens bei schwerer Kachexie.

Altersverteilung, Anamnese und Symptome:

Das Durchschnittsalter bei der Ersterkrankung betrug 42,6 Jahre. Das Auftreten der Menarche erfolgte bei allen 3 Fällen ungefähr zum normalen Zeitpunkt. 2 Patientinnen hatten je zweimal geboren, 1 Patientin hatte nur einen Abgang. In der Familienanamnese fanden sich keine Hinweise für das Auftreten von malignen Tumoren.

Die Dauer der Beschwerden bis zur Klinikaufnahme betrug bei 2 Patientinnen je 6 Monate, im Fall Nr. 1 nur 14 Tage. Die Art der

Symptome wird mit allgemeinen Unterleibsschmerzen, verbunden mit Kreuzschmerzen angegeben. Die erste Patientin hat nur eine Zunahme des Leibesumfanges beobachtet.

Therapie und Heilungsergebnisse:

In den beiden Fällen mit der längeren Anamnese (Nr. 2 und 3) konnte bei der Laparatomie auf Grund der weitgehenden Verwachsungen und Metastasierung nur noch eine Probeexcision vorgenommen werden, während der eigentliche Tumor nicht mehr zu entfernen war. Eine Patientin (Nr. 2) verstarb unmittelbar nach der Operation unter den Zeichen eines akuten Herz- und Kreislaufversagens. Im Fall Nr. 3 konnte dagegen noch eine Röntgentiefenbestrahlung vorgenommen werden, die aber das weitere Wachstum der Geschwulst nicht beeinflussen konnte. 6 Monate nach der Erstbehandlung kam diese Patientin ebenfalls ad exitum. Im ersten Fall konnte dagegen der vom rechten Ovar ausgehende zystische Tumor trotz schwerster Verwachsungen vollständig entfernt werden. Die Totalexstirpation mit anschließender Röntgen- und Radiumbestrahlung führte in diesem Fall offensichtlich zum Erfolg, da die Patientin nun bereits 25 Jahre nach der Erstbehandlung am Leben ist und die laufenden Nachuntersuchungen keinen Anhalt für ein Rezidiv ergeben haben. Die in Prozenten ausgedrückte absolute Heilungsziffer beträgt demnach bei den 3 Fällen mit primärem Sarkom des Eierstockes 33,3 %.

3. Teratome

In der genannten Beobachtungszeit kamen 2 Fälle mit malignem Teratom des Eierstocks zur erstmaligen Behandlung in die I. Universitäts-Frauenklinik München.

1) S.M., 19-jährige Pat.; aufgenommen am 6. August 1940.

F.A. o.B.

E.A.: Pneumonie, Nierenbeckenentzündung.

Menarche mit 16 Jahren, Menstruation regelmäßig.
Keine Geburten oder Aborte.

4 Wochen vor der Klinikaufnahme traten Schmerzen auf, die besonders beim Gehen und Stehen vom Rücken nach vorne in die Schambeingegend ausstrahlten.

Status: Guter E und KZ.

Gyn. Befund: Corpus nach rechts verdrängt, breit verwachsen mit stielgedrehtem Ovarialtumor rechts.
Klinische Diagnose Dermoid.

Operation: Straußeneigroßer Tumor links, weitgehende Verwachsungen mit Netz und Darm. Makroskopisch Eindruck eines Karzinoms. Weich und brüchig, reißt an einigen Stellen. Netz ziemlich infiltriert. Sicher bereits metastasiert, ebenfalls Darmserosa und Mesenterium. Tumor in toto entfernt. Rechts Ovar zystisch degeneriert, sonst unverdächtig.

Salpingo-Oophorektomia sin.

Histol. Diagnose: Teratom.

Nachbestrahlung: Röntgentiefenbestrahlung in Höhe von 15/4270 Or. Im weiteren Verlauf Verschlechterung des Zustandes, lt. Mitteilung der Angehörigen Nierenbeckenentzündung.

5 1/2 Monate nach der Erstbehandlung verstarb die Patientin.

2) P.M., 14-jährige Patientin; aufgenommen am 1. Sept. 1950.

F.A.: o.B.

E.A.: Masern, Scharlach, Diphtherie.

Menarche mit 13 Jahren, Menstruation nicht stark, aber regelmäßig.

Beim Turnen traten schon längere Zeit Schmerzen im Unterleib auf. 3 Tage vor der Klinikaufnahme besonders starke Schmerzen, die sich auf Bettruhe hin besserten. Seit 14 Tagen klagte die Patientin auch über Müdigkeitsgefühl und seit 1 Jahr bemerkte sie ein Dickerwerden des Unterleibes.

Status: Ausreichender E und KZ.

Abdomen aufgetrieben, Druckschmerz. B.S. 95/130.
Hb. 53 %, F.I. 1,06, Leuko 10600.

Gyn. Befund: Hymen intakt. Rektale Untersuchung: kleine konische Portio, die hinter der Symphyse steht;

darüber schlankes Collum mit einem antevvertiert - flektiert liegendem Corpus uteri. Hinter dem Uterus tastet man einen bis 2 Querfinger oberhalb des Nabelhorizontes reichenden, teils cystischen, teils derben Tumor, der wahrscheinlich von den linken Adnexen ausgeht. Im Douglas cystische weiche Knollen.

Operation: Das ganze Peritoneum stark verdickt und mit knotigen Massen durchsetzt. Das ganze kleine Becken ist mit Tumormassen ausgefüllt. Eigentliche Gebärmutter und linke Adnexe sind nicht zu tasten. Aus den rechten Adnexen entwickelt sich ein Riesentumor, der teils derbe, teils cystische Partien aufweist und bis zum Diaphragma reicht. 200 ccm hämorrhagische Flüssigkeit in der Bauchhöhle. Da der Tumor in den seitlichen und oberen Partien frei von Verwachsungen ist, wird Entfernung desselben beschlossen. Punktion des Tumors, 2 ltr. zähe Flüssigkeit. Alle neoplastischen Wucherungen im kleinen Becken konnten nicht entfernt werden. Salpingo - Oophorektomia sin.

Makrosk. Befund: Der weit übermannskopfgröße Tumor zeigt beim Aufschneiden zunächst ein auffallend buntes Farbenbild, grau, grau-schwärzlich, gelb, bräunlich, wie bei hypernephroiden Tumoren. Weitgehende Nekrosen, reichlich Knorpel- und Knochenpartien.

Histol. Befund: Eindeutiges embryonales malignes Teratom mit Vorhandensein aller drei Keimblätter. Reife und unreife Knorpelpartien, Drüsen sowohl vom Bau des Verdauungstraktes, wie auch vom Respirationstrakt oder vom Bau der Corpusdrüsen, teils mit ruhigem, teils mit proliferierenden Epithel. Bösartigkeit, besonders in den mesenchymalen Partien, wo man auf weite Strecken das Bild eines polymorphzelligen Sarkoms vor sich hat. Im gesamten Tumor Partien von Nekrosen und alten Blutungen.

Im postoperativen Verlauf Verschlechterung, Auftreten einer Peritonitis und Exitus unter dem Zeichen einer Kreislaufschwäche.

Zusammenfassung:

Das jugendliche Alter der beiden Patientinnen ist charakteristisch für das Auftreten der malignen embryonalen Teratome. Die Familien- und Eigenanamnese weist keine Besonderheiten auf. Die Dauer der Symptome betrug im 1. Fall nur 4 Wochen und wird mit ausstrahlenden Schmerzen angegeben, während die 2. Patientin bereits 1 Jahr vorher Dickerwerden des Unterleibes bemerkte.

Beide Patientinnen wurden unmittelbar nach der Klinikaufnahme operiert. Da in beiden Fällen sich das Bild einer malignen Ovarialgeschwulst fand, mit weitgehender Infiltrierung und Metastasierung der Umgebung, konnte jeweils nur der eigentliche Tumor entfernt werden. Im ersten Fall konnte noch eine Röntgen-Nachbestrahlung angeschlossen werden und die Patientin verstarb 5 1/2 Monate nach der Erstbehandlung. Im zweiten Fall trat dagegen postoperativ eine Peritonitis auf, der die Patientin bereits wenige Tage später unter dem Zeichen einer Kreislaufschwäche erlag.

In beiden Fällen mit malignem Teratom konnte also keine Heilung erzielt werden, beide Patientinnen verstarben innerhalb des ersten Halbjahres nach der Behandlung.

Es sei noch besonders darauf hingewiesen, daß ein großes embryonales Teratom auch weitgehende cystische Anteile aufweisen kann, wie es der Fall Nr. 2 zeigt.

4. Disgerminome

In der Zeit von 1932 bis einschließlich 1951 wurden an der I. Universitätsfrauenklinik München auch 4 Fälle mit Disgerminom zur Nachbestrahlung oder Bestrahlung von Rezidiven aufgenommen, die bereits vorher in auswärtigen Krankenhäusern operiert worden waren. Primär kam in dieser Beobachtungszeit kein Fall mit Disgerminom des Eierstocks zur Behandlung.

Die einzelnen Fälle:

1) R.E., 21-jährige Pat.; aufgen. am 3. Januar 1944.

F.A.: Großvater väterlicherseits am Magenca verstorben.

E.A.: Masern, Keuchhusten, Mittelohrentzündung, häufig Mandelentzündungen.

Menarche mit 14 Jahren, Menstruation mittelstark mit Krämpfen und Erbrechen verbunden.

Keine Geburten oder Abgänge.

Einige Zeit vor der Operation bemerkte die Patientin ein Dickerwerden des Leibesumfanges und Nachlassen der Menstruationsbeschwerden. 1 Monat vor der Operation "Magenbeschwerden" und Feststellung einer Geschwulst im Unterleib. Anfang Februar 1944 Operation: Ovariectomy sin. Histol. Diagnose: (Vom Pathologischen Institut der Universität München) Indifferenter Tumor vom Typ eines Seminoms.

11 Monate nach der Operation, auf die offensichtlich keine Nachbestrahlung erfolgt war, Einweisung zur Bestrahlung wegen Rezidivs.

Gyn. Befund: Eine, im ganzen überkindskopfgroße, knollige Geschwulst, die den Beckeneingang weit überragt und fast bis zum Nabel hinreicht. Der ganze Douglas'sche Raum sowohl rechts als auch links fest ausgefüllt von Tumormassen, die fest zusammenhängen mit dem obenbeschriebenen Tumor.

Therapie: Röntgenstehfeldbestrahlung 20/8000 Or. Rückbildung der Geschwulst. Friedmann'sche Reaktion negativ.

Weiterer Verlauf: 4 Monate später kam die Patientin wieder mit starken Kreuzschmerzen. Weitere Bestrahlung: 3600 Or. auf die paraaortalen Drüsen, obere Lenden und obere Brustwirbel mit je 1600 Or. Daraufhin vorübergehend beschwerdefrei. 1945 massives Rezidiv, das auf eine Bestrahlung mit 25/6500 Or sich erstaunlich gut zurückbildete. 1946: Supraklavikulär pflaumengroße Drüse, die sich nach einer Be-

strahlung mit 12/3200 Or. ebenfalls zurückbildete. Später traten erneute Infiltrationen auf, die dann in einer anderen Klinik bestrahlt wurden.

5 1/2 Jahre nach der Erstbehandlung verstarb die Patientin an Hirnmetastasen.

2) Sch.A., 19 Jahre alte Pat.; aufgen. am 17. Juli 1947.

F.A.: o.B.

E.A.: Keuchhusten, Masern, Otitis media, mit 13 Jahren Gelenkrheumatismus.

Menarche mit 10 1/2 Jahren, Menstruation verschieden stark aber regelmäßig.

Seit Februar 1944 bemerkte die Patientin Zunahme des Bauchumfanges. Der behandelnde Arzt schlug Operation vor, die aber wegen Fehlens weiterer Beschwerden zunächst abgelehnt wurde.

Im Oktober 1944 erfolgte dann in einem auswärtigen Krankenhaus die Operation, über die folgender Bericht vorliegt: Kürbisgroßer, höckeriger Tumor vom rechten Ovar ausgehend. Leichte Verwachsungen, Tumor total entfernt. Verdacht auf Tuberkulose, da im Inneren große käsige Nekrosmassen nachweisbar sind. Histol. Befund: Seminom des Ovars. Tumor besteht in typischer Weise aus kleinen Haufen und Zügen locker zusammengefügt, teils ziemlich großkerniger Zellen in Form von Alveolen. Mitosen kaum zu sehen, Teils regressive Zellveränderungen zwischen diesen Blastomzellalveolen im kleinzellig infiltrierten netzartig angeordneten Bindegewebe.

Seit März 1947, also 1/2 Jahr nach der Operation, stechende Schmerzen unter dem rechten Schulterblatt. Eine Röntgenaufnahme zeigte großflächige Herde in den beiden Lungenseiten. Kirschkern- bis Markstückgröße, wahrscheinlich Seminommetastasen. 3 Monate später Klinikeinweisung.

Status: Guter E und KZ.

Über der rechten Lunge, hauptsächlich Mittellappen- im Inspirium klingende RG's, über diesem Gebiet leicht abgeschwächter Klopfeschall.

Gyn. Befund: Derber, grob-knotiger Tumor, der das ganze kleine Becken ausfüllt und bis zum Nabel reicht. Relativ gut beweglich. Besonders rechts verwachsen. Kein Fluor, keine Blutungen.

Therapie: Röntgenstehfeldbestrahlung mit 12/3500 Or.
4 Monate später verstarb die Patientin lt. Mitteilung der Gemeinde an Geschwulstbildungen in Lunge und Leber, sowie Kreislaufversagens.

3) H.Th., 24-jährige Pat.; aufgen. am 18. Oktober 1950.

F.A.: o.B.

E.A.: Masern, Keuchhusten, Angina, Tonsillektomie, Appendektomie.

Menarche mit 12 Jahren, Menstruation regelmäßig, mit Beschwerden.

2 normale Geburten.

Im November 1948 erstmals Schmerzen im Unterleib. Hausärztin stellte Verkürzung der Mutterbänder fest und verordnete Pessar. Sept. 1950 verstärkten sich die Schmerzen, darauf erfolgte Operation: Rechts kindskopfgroßer, links überfaustgroßer Ovarialtumor mit Exsudat in der Bauchhöhle. Runde, kugelige Tumoren. Aussehen und Konsistenz wie Plazentagewebe. Ovariectomia bilat.

Histol. Befund: (aus dem Path. anat. Institut Regensburg) links und rechts gleiches Bild. Der Tumor setzt sich aus etwa mittelgroßen, ziemlich polymorphen Zellen zusammen mit großen, wechselnd chromatinreichen Kernen. Mitosen immer wieder nachweisbar. Im ganzen nicht so häufig. Reaktiv-entzündliche Zelleninfiltrationen dazwischen eingelagert. Am ehesten paßt das Bild zu einem Disgerminom. Abgrenzung gegen ein etwas polymorphzelliges Sarkom nur mit Vorbehalt möglich. Zum Disgerminom paßt auch recht gut die Doppelseitigkeit und das jugendliche Alter.

Einweisung zur Nachbestrahlung:

Status: E und KZ sehr gut.

Gyn. Befund: Zustand nach Ovariectomie.

Therapie: Röntgenbestrahlung mit 20/4800 Or.

Entlassungsbefund o.B.

Weiterer Verlauf: 2 Monate später in beiden Mammæ, besonders links mehrere kastaniengroße, im übrigen Drüsenparenchym abgrenzbare, bewegliche Verhärtungen, die höchsten Grades suspekt sind auf Absiedelungen des Disgerminoms. Seitlich am Kopfnicker wallnußgroße Lymphknoten. Über dem Scheidengewölbe kleinkirschgroßes derbes Knötchen, Douglas frei. Tumoren in den Mammæ waren in 4 Wochen größer geworden. Die Bestrahlung erfolgte aus häuslichen Gründen in einer auswärtigen Klinik. Die hier erfolgte Nachuntersuchung ergab, daß auf verhältnismäßig geringe Strahlendosis die genannten Tumoren ganz verschwunden waren. Dafür waren aber nun Inguinaldrüsen re. und li. tastbar und ein faustgroßer Tumor im Abdomen, der mit dem Collum verbacken war. Aus dem Krankenjournal ist nicht ersichtlich, ob die erneut vorgeschlagene Bestrahlung ausgeführt wurde.

7 Monate nach der Erstbehandlung verstarb die Patientin an ihrem Leiden.

4) W.Ch., 18-jährige Patientin; aufgen. am 18. Nov. 1950.

F.A.: o.B.

E.A.: Blutvergiftung.

Menarche mit 12 1/2 Jahren, Menstruation regelmäßig. Seit Januar 1948 allerdings alle 3 Wochen und mit Schmerzen.

Juli 1948 Schwindel, Fieber, Schmerzen. Faustgroßer Tumor in der Adnexgegend, von der Patientin selbst bemerkt. Operation in einem anderen Krankenhaus "wegen Ovarialcyste". Danach 2 Jahre lang keine Beschwerden und normale Blutungen. Plötzlich starke Obstipation und wieder 3-wöchiger stark schmerzhafter Zyklus. Fieber, Brechreiz und starke Unterleibsschmerzen. Operation im gleichen Krankenhaus. Operationsbericht: 47 wegen Disgerminom links operiert. Jetzt Entfernung des rechten

Ovars ebenfalls wegen Disgerminom. Verwachsungen des Uterus mit dem Rektum und Dünndarm, die nicht gelöst werden konnten. Gleicher histol. Befund: Der Tumor setzt sich aus großen chromatin- und glykogenreichen Zellen zusammen. Die Anordnung ist durchwegs solide. Ein zartes, gitterförmiges Bindegewebs-Gefäßgerüst ruft eine deutliche Felderung hervor. Eine chronische aus Lymphozyten und größeren Rundzellen bestehende Entzündung hält sich vorwiegend an das Stroma. Zentral findet man große, in den soliden epithelialen Partien kleine Nekrosen und Blutungen. Zahlreiche Mitosen weisen auf Wachstumstendenz der Geschwulst hin. Stellenweise starke Eosinophilie. Es handelt sich um ein großzelliges, solides Karzinom (sog. Disgerminom). Einweisung zur Nachbestrahlung nach Rezidivoperation:

Status: E und KZ gut.

Gyn. Befund: Corpus uteri in Streckstellung, in seinem Bereich Gewebskonglomerationen, nach rechts einige Knoten zu tasten. Gewebe straff gespannt, flächige Infiltrate, einzelne Knotenbildungen. Zweifelsohne rezidivierende Prozesse.

Therapie: Röntgenbestrahlung von 4 Feldern aus, insgesamt 6800 Or. in abfallenden Dosen von 450, 350 auf 200 Or. Bestrahlung gut vertragen, nur noch geringfügige Infiltrationen und einige Knötchen zur Beckenwand hin tastbar.

Weiterer Verlauf: Ständige Nachuntersuchungen ergaben einen guten Befund. Nur Narbenbildungen tastbar. Stuhlbeschwerden wohl auf Grund der Verwachsungen im Op.-Gebiet. Mai 1955, also 4 1/2 Jahre nach der Bestrahlung, erneute Geschwulstbildungen im Abdomen feststellbar. Weicher, schlecht abgrenzbarer, in Beckennähe etwas derber, vom Douglas aus nach links herüber tastbarer Tumor. Erneute Bestrahlung mit 20/8000 Or., auf welche der Tumor gut ansprach. Anschließend verzog die Patientin in eine

andere Stadt, weshalb keine Nachuntersuchungen mehr stattfinden konnten.

Auf eine schriftliche Anfrage hin, teilte die Patientin im Januar 1958 mit, daß sie zwar ständig Brechreiz, Kopfschmerzen und Schwindel verspüre, aber ihrer Arbeit in einer Fabrik nachgehe, da ihr Invaliditätsantrag von der LVA eingestellt worden ist. Die Patientin ist also nun bereits 10 Jahre nach der Erstbehandlung am Leben.

Altersverteilung, Anamnese und Symptome:

Das Durchschnittsalter der 4 Patientinnen mit Disgerminom betrug zum Zeitpunkt der Erstbehandlung 19,5 Jahre. In der Familienanamnese findet sich nur in einem Fall (Nr. 1) ein Hinweis auf das Vorkommen eines Malignoms in der Verwandtschaft. Die allgemeine Anamnese der Patientinnen zeigt keinerlei Besonderheiten. Das Durchschnittsalter bei Eintritt der Menarche wird mit ungefähr 12 Jahren angegeben, was für eine normale Eierstocksfunktion spricht. Eine Patientin (Nr. 3) hatte 2 normale Geburten. Aus den Krankenjournalen sind keine Hinweise auf irgendwelche Formen sexueller Unterentwicklung oder Mißbildungen zu entnehmen. Alle 4 Patientinnen erscheinen vielmehr normal entwickelt.

Über die Art und Dauer der Symptome bei der Ersterkrankung liegen nur sehr mangelhafte Angaben vor, da die erste Behandlung ja außerhalb erfolgte. Während im Fall Nr. 1 nur 1 Monat vor der Operation uncharakteristische Beschwerden wie Dickerwerden und geringe Blutungen aufgetreten sind, wird von 2 Patientinnen eine wesentlich längere Dauer der Symptome angegeben. So wurde einmal (Nr. 2) bereits 2 1/2 Jahre vor der Behandlung eine Zunahme des Leibesumfanges beobachtet ohne weitere Beschwerden, während im Fall Nr. 3 2 Jahre Schmerzen im Unterbauch mit Pessareinlagen behandelt wurden. Bei der 4. Patientin traten einige Monate vor der Operation anstelle des sonst normalen 4-wöchigen Zyklus die Blutungen in einem 3-wöchigen Abstand, verbunden mit ziemlichen Schmerzen, auf. Außerdem klagte die Patientin über Schwindel und Fieber.

Die Lokalisation der Tumoren wird mit je einmal links, rechts und einmal doppelseitig angegeben, während im 4. Fall zunächst das linke Ovar betroffen war und bei dem 2 Jahre später folgenden Rezidiv das rechte.

Therapie und Heilungsergebnisse:

Die erste Behandlung in Form einer Operation erfolgte in auswärtigen Krankenhäusern. Über die Art und das Ausmaß der operativen Eingriffe finden sich in den Krankengeschichten meist keine näheren Angaben. Eine unmittelbare Nachbestrahlung nach der Entfernung der Geschwulst erfolgte nur bei dem Fall Nr. 2. Die anderen 3 Patientinnen wurden erst nach dem Auftreten von Rezidiven zu einer Strahlenbehandlung in die hiesige Klinik überwiesen.

Wie aus den Journalauszügen zu ersehen ist, sprachen die Geschwülste in 3 der Fälle sehr gut auf die Bestrahlungen an, welche in typischer Weise als Röntgentiefenbestrahlungen in unterschiedlicher Höhe verabfolgt worden waren. In dem Fall Nr. 2, bei welchem bei der Aufnahme bereits der klinische Verdacht auf Lungenmetastasen bestand, konnte durch die Röntgenbestrahlung kein Erfolg erzielt werden. Die Patientin verstarb 4 Monate nach der Strahlenbehandlung mit Metastasen in Lunge und Leber. In den anderen Fällen bildeten sich die Geschwülste weitgehend zurück, traten aber dann nach gewisser Zeit wieder auf. Bei der 1. Patientin wurden die wiederholt auftretenden Rezidive einige Male gut beeinflusst, wodurch eine Überlebenszeit von 5 1/2 Jahren nach der Erstbehandlung erreicht werden konnte. Die im Fall Nr. 3 aufgetretenen Metastasen wurden durch Röntgenbestrahlung gut zum Verschwinden gebracht. Ob jedoch das unmittelbar darauf folgende lokale Rezidiv ebenfalls einer auswärts angeordneten Bestrahlung unterzogen worden ist, war aus dem Krankenjournal nicht zu entnehmen. 7 Monate nach der Erstbehandlung verstarb die Patientin. Bei der letzten Patientin aus dem Jahre 1950 konnten die nach einer unvollständigen operativen Entfernung des Rezidivtumors zurückgebliebenen Geschwulstreste durch Röntgenbestrahlung zur Rückbildung gebracht werden. 4 1/2 Jahre später wurde abermals eine Tumorbildung im Abdomen festgestellt, die auf eine erneute Bestrahlung sehr gut ansprach. Eine schriftliche Mitteilung der Patientin besagt, daß sie nunmehr 10 Jahre nach der Erstbehandlung, bzw. 8 Jahre nach dem Auftreten des ersten Rezidivs am Leben ist und trotz mäßigen Allgemeinbefindens ihrer Arbeit nachgehen kann.

Während 1 Patientin also trotz mehrfacher Rezidive am Leben ist, verstarben die anderen Patientinnen an ihren Leiden.

Zusammenfassend muß also gesagt werden, daß der weitere Verlauf aller 4 Fälle mit Disgerminom des Eierstocks die Zeichen absoluter Malignität erkennen ließ. Diese Tatsache und der offensichtliche Erfolg der Strahlenbehandlung bei örtlich begrenzten Rezidiven sprechen für ein radikales operatives Vorgehen mit prinzipieller Röntgen-Nachbestrahlung in allen Fällen als Methode der Wahl für die Therapie der Disgerminome.

IV. ZUSAMMENFASSUNG

Im ersten Teil der Arbeit werden anhand der neueren Literatur über die selteneren Tumoren des Ovariums, die z.Zt. immer noch bestehenden Schwierigkeiten für eine allgemein anzuerkennende Nomenklatur und Einteilung der Eierstockgeschwülste dargestellt.

In den folgenden Abschnitten über die speziellen Tumorgruppen wird neben der Beschreibung der pathologisch-anatomischen und klinischen Besonderheiten auf die neueren Anschauungen über die Histogenese der einzelnen Geschwulstarten hingewiesen. Besonders hervorgehoben werden die Auffassungen über Malignität, Prognose und Therapie, welche anhand verschiedener Sammelstatistiken und größerer Serien beurteilt werden.

Im einzelnen wird über Granulosa- und Thekazelltumoren, Disgerminome, Arrhenoblastome, Sarkome, Teratome und einige Sonderformen der Geschwulstbildungen im Eierstock berichtet.

Als Aufgabe für die Zukunft muß die Forderung abgeleitet werden, jeden Fall eines selteneren Ovarialtumors mit genauer Berichterstattung über den weiteren Nachuntersuchungsverlauf zu veröffentlichen.

Um unser Wissen über die Besonderheiten der hormonalen Funktion der verschiedenen Ovarialtumoren zu erweitern, bedarf es entsprechender Untersuchungen nach einer vergleichbaren Standardmethode.

Die allgemeine Therapie der bösartigen Eierstockgeschwülste wird in einem gesonderten Abschnitt in kurzen Zügen abgehandelt.

Die eigenen Untersuchungen erstrecken sich auf 9 Fälle mit Granulosa-zelltumor, 3 mit Sarkom, 2 mit malignem Teratom und 4 mit Disgerminom des Eierstocks, die in den Jahren 1932 bis einschließlich 1951 an der I. Frauenklinik der Universität München zur Beobachtung kamen.

Die Fälle werden einzeln kurz dargestellt und wichtige klinische Gesichtspunkte besonders hervorgehoben: Altersverteilung, Anamnese, Art und Dauer der Symptome, Behandlung und Heilungsergebnisse.

Dabei wird besonders auf die ausgeprägte Malignität der Sarkome, Teratome und Disgerminome hingewiesen, während bei den Granulosazell-tumoren oft ein gutartiger Verlauf beobachtet werden konnte.

Eine Beurteilung der einzelnen Therapieformen ist anhand der kleinen Anzahl von Fällen nicht möglich. Eine offensichtlich gute Wirkung der Röntgenstrahlen auf Rezidive und Metastasen der Disgerminome konnte bestätigt werden.

Herrn Professor Dr. J. RIES möchte ich an dieser Stelle für die freundliche Überlassung des Themas und die wertvollen Hinweise herzlichen Dank sagen, desgleichen Herrn Dr. W. JANS für die Unterstützung bei der Ausführung der Arbeit.

V. LITERATURVERZEICHNIS

- 1.) v. Albertini, A. Histologische Geschwulstdiagnostik
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1955)
- 2.) Allan, M.S. u. Hertig, A.T. Amer. J. Obstetr. Gynec.
58, 640 (1949)
- 3.) Ayre, J.E. u. Foote, W.R. Amer. J. Obstetr. Gynec.
51, 260 (1946)
- 4.) Banner, E.A. u. Dockerty, M.B. Surg. Gyn. Obstetr.
81, 234 (1945)
- 5.) Barter, R. u. Parks, J. Obst. Gyn. N.Y.
7 (1), 62 (1956)
- 6.) Barzilai zit. nach Spencer u. Reel (209)
- 7.) Batizfalvy, J. u. Dubrausky, V. Arch. Gynäk.
171, 562 (1941)
- 8.) Baumann u. Weyel zit. bei Busby u. Anderson (18)
- 9.) Bayer, R. Zbl. Gynäk.
77, 327 (1955)
- 10.) Behrens, H. Zschr. Geburtsh., Stuttgart
139, 182 (1955)
- 11.) Ber, A. Acta med. Scand.
133, 411 (1949)
- 12.) Berkheiser, S.W. Amer. J. Obstetr. Gynec.
73, 429 (1957)
- 13.) Bernhart, F. Zbl. Gynäk.
63, 1338 (1939)

- 14.) Biskind u. Biskind zir. bei Fels (46)
- 15.) Blocksma, R. Amer.J.Obstetr.Gynec.
69, 874 (1955)
- 16.) Burge, E.S. Amer.J.Obstetr.Gynec.
57, 1014, (1949)
- 17.) Burslem, R., Lanley, F. u. Woodcock, A.
Cancer, Philadelphia
7, 522 (1954)
- 18.) Busby, T. u. Anderson, G.W.
Amer.J.Obstetr.Gynec.
68, 1391 (1954)
- 19.) Butenandt, A. Dtsch.med.Wschr.
75, 5 (1950)
- 20.) Campell, R. Current Therapie 1956, by H.F.Conn.
W.B.Saunders Comp. Phil. & London
- 21.) Carlin, G.J. u. Frodey, R.J.
Obst.Gyn., N.Y.
9, 71 (1957)
- 22.) Chu, Fl. C. H. Surg.Gyn.Obstetr.
104, 45 (1957)
- 23.) Cianfrani, Th. Amer.J.Obstetr. Gynec.
51, 246 (1946)
- 24.) Corscaden, J.A. Gynecologic cancer
The Williams & Wilkins Comp.
Baltimore (1951)
- 25.) Cowan, J. u. Feld, S.
Amer.J.Obstetr.Gynec.
66, 668 (1953)
- 26.) Crainz, Fr. u. Schmiemann, R.
Zbl. Gynäk.
64, 784 (1940)

- 27.) Cron, R.S., Cowan, J.I., Gorthey, R.L. u. Karioris, F.G.
Amer.J.Obstetr.Gynec.
70, 910 (1955)
- 28.) Dempster, K.R., Pinniger, J.L. u. Richford, R.B.K.
J.Obstetr.Gynaec. Brit.Empire
63, 589 (1956)
- 29.) Dennis, I.M., Workmann, J.B. u. Bauer, R.E.
Amer.J.Roentgenol.
75, 1124 (1956)
- 30.) Detlefsen, M. Dtsch.Gesd.Wes.
12, 425 (1957)
- 31.) Dhorm, G. Frankf.Zschr.Path.
61, 430 (1950)
- 32.) Diddle, A.W. Amer.J.Obstetr.Gynec.
58, 790 (1949)
- 33.) Diddle, A.W. Cancer, Philadelphia
5, 215 (1952)
- 34.) Dockerty, M.B. u. Mussey, E.
Amer.J.Obstetr.Gynec.
61, 147 (1951)
- 35.) Döderlein, G. Zbl. Gynäk.
60, 1027 (1936)
- 36.) Domagk, G. Krebsarzt, Wien
12, 1 (1957)
- 37.) Drescher, H. Strahlentherapie
89, 52 (1953)
- 38.) Dubrausky, V. u. v. Massenbach, W.
Arch. Gynäk.
176, 59 (1948)
- 39.) Dubrausky, V. Zschr.Geburtsh., Stuttgart
130, 38 (1949)

- | | | |
|------|---|---|
| 40.) | Dubrauszky, V. | Grundriß der path. Anatomie und Histologie d. weibl. Geschlechtsorgane.
Joh. Ambrosius Barth, München (1954) |
| 41.) | Dubrauszky, V. | ref. in Wien. med. Wschr.
107, 412 (1957) |
| 42.) | Elkins, H.B. u. Keetel, W.C. | Amer.J.Roentgenol.
75, 1117 (1955) |
| 43.) | Emge, L.A. | Obst. Gyn., N.Y.
1, 511 (1953) |
| 44.) | Emge, L.A. | Amer.J.Obstetr.Gynec.
68, 348 (1954) |
| 45.) | Falls, F.H., Ragins, A.B. u. Goldenberg, M. | Amer. J. Obstetr.Gynec.
57, 1107 (1949) |
| 46.) | Fels, E. | Arch.Gynäk.
188, 63 (1956) |
| 47.) | Feninger, R. | Nord.med.Stockholm
45, 61 (1951) |
| 48.) | Fischel | zit. bei Gögl u. Lang (64) |
| 49.) | Flannery, W.E. | Amer.J.Obstetr.Gynec.
60, 923 (1950) |
| 50.) | Flick, F.H. u. Banfield, R.S. | Cancer, Philadelphia
9, 731 (1956) |
| 51.) | Fochem, K.u. Kofler, E. | Krebsarzt, Wien
9, 215 (1954) |
| 52.) | Föderl, V. | Arch. Gynäk.
165, 392 (1937) |
| 53.) | Forlani, J. | Inaug.Diss.München 1954 |

- 54.) Francis, H.H. J.Obstetr.Gynaec. Brit.Empire
64, 274 (1957)
- 55.) Frank, R.T. zit. bei Harris (76)
- 56.) Freed, J.H. u. Pendergrass, E.P.
Cancer Res.
8, 361 (1948)
- 57.) Fremont-Smith, M., Meigs, J.V., Graham, R.M. u.
Gilbert, H.H. J.Amer.Med.Ass.
131, 805 (1946)
- 58.) French, W.G. Amer.J.Obstetr.Gynec.
62, 75 (1951)
- 59.) v.Friesen, B. Acta obstetr.gynec.Scand.
24, 8 (1943)
- 60.) Galgon, M. Inaug.Diss. München 1952
- 61.) Geist, Gaines u. Pollak
zit. bei Gloor (62)
- 62.) Gloor, P. Gynaecologia, Basel
132, 219 (1951)
- 63.) Glück, O. Krebsarzt, Wien
5, 68 (1950)
- 64.) Gögl, H. u. Lang, F.J.
Biologie u. Pathologie d. Weibes
Handbuch v. Seitz-Amreich
Band V, 532 - 627
Verl. Urban u. Schwarzenberg (1953)
- 65.) Gorton, G. Svenska läkartidn.
48, 2931 (1951)
- 66.) Greene, G.G., Smith, A.E. u. McClland, F.
Amer.J.Obstetr.Gynec.
60, 686 (1950)

- 67.) Greene, J.W. Amer.J.Obstetr.Gynec.
74, 31 (1957)
- 68.) Greenhill zit. bei Diddle (33)
- 69.) Griboff, S.J. Arch.I.Med.Chic.
89, 812 (1952)
- 70.) Guthric, M.J. Cancer, Philadelphia
10, 190 (1957)
- 71.) Haas, E. u. Verhagen, A.
Zbl. Gynäk.
76, 260 (1954)
- 72.) Habbe zit. bei Schmid (185)
- 73.) Habbe, K. Geburtsh. u. Frauenh.
17, 254 (1957)
- 74.) Haines u. Jackson zit. bei Busby u. Anderson (18)
- 75.) Hahn, G. Geriatrics, Minneapolis
11, 113 (1956)
- 76.) Harris, W. Acta radiol., Stockholm
28, 633 (1947)
- 77.) Hartl, H. Fortschr. Röntgenstr.
85, 610 (1956)
- 78.) Hedberg, E. Acta obstetr. gynec. Scand.
34, 237 (1955)
- 79.) Heilmeyer, L. Strahlentherapie
86, 411 (1952)
- 80.) Henderson, D.N. Amer.J.Obstetr.Gynec.
62, 816 (1951)
- 81.) Henderson, D.N. u. Bean, J.L.
Amer.J.Obstetr.Gynec.
73, 657 (1957)

- 82.) Herbert, F.M., Benteen, H. u. Lambert, G.C.
Ann.Int. Med.
45, 311 (1956)
- 83.) Hermann, E. Zschr.Geburtsh., Stuttgart
144, 154 (1955)
- 84.) Hesselstine, H.Cl. u. Smith, R.L.
Amer.J.Obstetr.Gynec.
72, 1326 (1956)
- 85.) Heymann, J. Acta radiol., Stockholm
33, 571 (1950)
- 86.) Heymann, J. zit. bei Gorton (65)
- 87.) Hinselmann, G. Zbl. Gynäk.
77, 857 (1955)
- 88.) Hinz, W. Geburtsh.u.Frauenhk.
12, 547 (1952)
- 89.) Hobbs, J.E. Amer.J.Obstetr.Gynec.
57, 85 (1949)
- 90.) Hodgson, J.E., Dockerty, M.B. u. Mussley, R.D.
Surg. Gyn.Obstetr.
81, 631 (1945)
- 91.) Hofmann-Credner, D. Wien. klin.Wschr.
69, 183 (1957)
- 92.) Hohl, K. Oncologia
7, 106 (1954)
- 93.) Hohlbein, R. Zschr.ärztl.Fortbild.
50, 379 (1956)
- 94.) Hornung, H. Zbl. Gynäk.
79, 189 (1957)
- 95.) Huber, H. Zschr.Geburtsh., Stuttgart
131, 1 (1949)

- 96.) Huber, H. Arch.Gynäk.
183, 457 (1953)
- 97.) Husslein, H. Zschr.Geburtsh., Stuttgart
130, 32 (1948)
- 98.) Husslein, H. u. Schüller, E. Arch.Gynäk.
187, 20 (1955)
- 99.) Ingram, J.M. u. Novak, E. Amer.J.Obstetr.Gynec.
61, 774 (1951)
- 100.) Israel, S.L. u. Mutch, J.C. Surg.Gyn.Obstetr.
105, 2 (1957)
- 101.) Iverson, L. Surg. Gyn. Obstetr.
84, 213 (1947)
- 102.) Javert, C.T. u. Finn, W.F. Cancer, Philadelphia
4, 60 (1951)
- 103.) Jew, E.W. u. Gross, P. Amer.J.Obstetr.Gynec.
69, 857 (1955)
- 104.) Jones, G.E.S. u. TeLinde, R.W. Amer.J.Obstetr.Gynec.
50, 691 (1945)
- 105.) Jones, G.E.S. u. Everett, H.S. Amer.J.Obstetr.Gynec.
52, 614 (1946)
- 106.) v. Kahlden zit. bei Michel u. Wolf (141)
- 107.) Kahr, E. u. Weiser, G. Krebsarzt, Wien
10, 204 (1956)

- 108.) Kaufmann, C., Müller, H.A., Butenandt, A. u.
Friedrich-Freska, H. Zschr.Krebsforsch.
56, 482 (1948)
- 109.) Kermauner, F. Die Erkrankungen des Eierstockes
Handbuch der Gynäkologie von
Veit-Stoeckel
Band VII, München 1932
- 110.) Kerr, H.D. u. Einstein, R.
Amer. J. Roentgenol.
53, 376 (1945)
- 111.) King, E.R., Spicer, D., Dowda, E., Bender, M. u.
Noel, W. Amer.J.Roentgenol.
68, 413 (1952)
- 112.) Klaften, E. Zbl. Gynäk.
56, 1989 (1932)
und Arch.Gynäk.
158, 544 (1934)
- 113.) Kleine, H.O. Arch.Gynäk.
158, 89 (1934)
- 114.) Kleine, H.O. Arch.Gynäk.
158, 62 (1934)
- 115.) Knight, W.R. Amer.J.Obstetr.Gynec.
56, 311 (1948)
- 116.) Köhler, H. Zbl. Gynäk.
74, 780 (1952)
- 117.) Koller, A. u. Schüller, E.
Arch. Gynäk.
182, 801 (1953)
- 118.) Kottmeier, H.L. Nord.med., Stockholm
43, 695 (1950)
- 119.) Kottmeier, H.L. Acta obstetr. gynec.Scand.
31, 313 (1952)

- 120.) Kovács, F. Zbl.Gynäk.
73, 622 (1951)
- 121.) Kraatz, H. Dtsch.Gesd. Wes.
11,2 (1956)
- 122.) Kramberg, R. Zbl.Gynäk.
64, 439 (1940)
- 123.) Krohn, L., Jaffe, H.L. u. Izenstark, J.L.
Obst.Gyn., N.Y.
9, 111 (1957)
- 124.) Kyank, H. Zbl. Gynäk.
71, 250 (1949)
- 125.) Limburg, H. Zschr.Geburtsh., Stuttgart
128, 186 (1947)
- 126.) Löffler u. Priesel zit. nach v. Pallos (166)
- 127.) Mackinlay, C.J. J.Obstetre.Gynaec. Brit.Empire
64, 512 (1957)
- 128.) Mandeville, F.B., Sahyoun, P.F. u. Sutton, L.E.
J.Pediatr., S.Louis
34, 70 (1949)
- 129.) Mansell, H. u. Hertig, A.T.
Obst. Gyn., N.Y.
6, 385 (1955)
- 130.) Marchetti, A.A. u. Lewis, L.G.
Amer.J.Obstetr.Gynec.
63, 294 (1952)
- 131.) Marek, Ch. B. u. Phillips, M.D.
Amer.J.Obstetr.Gynec.
54, 893 (1947)
- 132.) Marrubini, G. Acta obstetr. gynec. Scanl.
28, 251 (1949)

- 133.) Martius, H. Lehrbuch der Gynäkologie
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1956)
- 134.) Masson zit. bei Gloor (62)
- 135.) Maurer, H.J. u. Reiher, K.H.
Arch. Geschwulstforsch.
10, 158 (1956)
- 136.) Maxwell, D.M.W. J.Obstetr.Gynaec. Brit.Empire
63, 232 (1956)
- 137.) McKay, D.G., Robinson, D. u. Hertig, A.T.
Amer.J.Obstetr.Gynec.
58, 625 (1949)
- 138.) McKay, D.G., Hertig, A.T. u. Hickey, W.F.
Obst. Gyn., N.Y.
1, 125 (1953)
- 139.) Meissner, W.A., Sommers, S.C. u. Sherman, G.
Cancer, Philadelphia
10, 500 (1957)
- 140.) Meyer, R. Arch.Gynäk.
145, 2 (1931)
- 141.) Michel, W. u. Wolf, W.
Zbl. Gynäk.
73, 675 (1951)
- 142.) Miller, J. Die Krankheiten des Eierstockes,
Handbuch der spez. path. Anatomie
und Histologie von Henke-Lubarsch
Band VII/3, Berlin 1937
- 143.) Miller, N. Amer.J.Obstetr.Gynec.
72, 534 (1956)
- 144.) Möbius, W. Krebsarzt, Wien
10, 19 (1955)
- 145.) Montgomery, J.B. Amer.J.Obstetr.Gynec.
55, 201 (1948)

- 146.) Moreton, R. u. Desjardius, A.
Amer.J.Roentgenol.
57, 86 (1947)
- 147.) Moreton, R.D. u. Leedy, E.T.
Amer.J.Roentgenol.
59, 717 (1948)
- 148.) Moretti u. Arregoni
zit. bei v. Pallos (166)
- 149.) Mühlbock, O. Geburtsh. u. Frauenhk.
12, 289 (1952)
- 150.) Mueller, Ch.W., Topkins, P. u. Lapp, W.
Amer.J.Obstetr.Gynec.
60, 153 (1950)
- 151.) Müller, J.H. Geburtsh. u. Frauenhk.
15, 973 (1955)
und Strahlentherapie
Sonderband 33, 137 (1955)
- 152.) Munnell, E.W. u. Taylor, H.C.
Amer.J.Obstetr.Gynec.
58, 943 (1949)
- 153.) Muth, H. u. Stoll, P.
Zbl. Gynäk.
74, 1249 (1952)
- 154.) Neigus, I. Amer.J.Obstetr.Gynec.
69, 838 (1954)
- 155.) Nelson, H.B., Calderwood, G.C. u. Cohen, M.
Amer.J.Obstetr.Gynec.
73, 1115 (1957)
- 156.) Nenno, D.J. Amer.J.Obstetr. Gynec.
60, 1390 (1950)
- 157.) Nevinny-Stickel, J. Zbl.Gynäk.
78, 1640 (1956)

- 158.) Niesert, W. Beiträge zur Klinik u. Pathologie der Ovarialtumoren
Sammlung v. Abhandlungen aus d. Gebiet d. Frauenhk. u. Geburtsh.
C. Marcholds Verlagsbuchhandl.
Berlin-West, 1951
- 159.) Nordmeyer, K. Zbl. Gynäk.
66, 578 (1942)
- 160.) Novak, E. Gynecological and obstetrical Pathology
W.B.Saunders Comp.
Philadelphia & London (1947)
- 161.) Novak, E. J.Obstetr.Gynaec. Brit. Empire
55, 725 (1948)
- 162.) Novak, E. Amer.J.Obstetr.Gynec.
56, 300 (1948)
- 163.) Nyström, Cl. Acta obstetr. gynec. Scand.
35, 385 (1956)
- 164.) Ofstad, E. Tskr. Norske Laegeforg.
76, 193
- 165.) Orts, L. Zbl.Gynäk.
79, 524 (1957)
- 166.) v. Pallos, K. Zbl. Gynäk.
64, 558 (1940)
- 167.) Partenheimer, P.H. Münch.med.Wschr.
99, 1544 (1957)
- 168.) Patterson zit. bei Knight (115)
- 169.) Pedowitz, P. u. Grayzel, D.M.
Amer.J.Obstetr.Gynec.
61, 1243 (1951)
- 170.) Pedowitz, P., Felmus, L. u. Grayzel, D.
Amer.Obstetr.Gynec.
68, 1519 (1954)

- 171.) Pemberton, F.A. Amer.J.Obstetr.Gynec.
40, 751 (1940)
- 172.) Peterson, F. Amer.J.Obstetr.Gynec.
72, 1094 (1956)
- 173.) Potter, E.B. Amer.J.Path.
22, 551 (1946)
- 174.) Proctor, F.E., Greeley, J.P. u. Rathmell, Th.K.
Amer.J.Obstetr.Gynec.
62, 185 (1951)
- 175.) Randall, J.H. Obst.Gyn., N.Y.
5, 445 (1955)
- 176.) Randall, Cl. L. u. Hall, D.W.
Amer.J.Obstetr.Gynec.
63, 497 (1952)
- 177.) Randall, J.H., Mirick, D.F. u. Wieben, E.E.
Amer.J.Obstetr.Gynec.
61, 596 (1951)
- 178.) Reifferscheid, W. Zschr. Geburtsh., Stuttgart
110, 273 (1935)
- 179.) Rieben, G. Schweiz. med. Wschr.
78, 276 (1948)
- 180.) Ries, J. Krebsarzt, Wien
13, 121 (1958)
- 181.) Roth, F. Zschr.Geburtsh., Stuttgart
145, 207 (1956)
- 182.) Russo, P.E. u. Kelso, J.W.
Radiology
52, 367 (1949)
- 183.) Santesson, L. Acta radiol., Stockholm
28, 644 (1947)
- 184.) Schiller zit. bei J. Miller (142)

- 185.) Schmid, H.H. Biologie u. Pathologie des Weibes
Handbuch von Seitz-Amreich
Band V, 628 - 772
Verl. Urban u. Schwarzenberg (1953)
- 186.) Schmid, H.H. Krebsarzt, Wien
9, 344 (1954)
- 187.) Schomaker, Th. P., Glascock, H.W. u. Chapmann, B.M.
Amer.J.Obstetr.Gynec.
53, 520 (1947)
- 188.) Schömig, G. Strahlentherapie
80, 107 (1949)
- 189.) Schönmetzler, K.H. Inaug. Diss. München 1958
- 190.) Schreiber, H. u. Polishuk, Z.
Brit. J. Radiol.
29, 687 (1956)
- 191.) Schröder ref. im Zbl. Gynäk.
46, 195 (1922)
- 192.) Schroeder, C. u. Hartl, H.
Zschr.Geburtsh.
136, 36 (1952)
- 193.) Schultze, K.W. Zbl. Gynäk.
74, 721 (1952)
- 194.) Schuschiana, P. Zbl. Gynäk.
54, 1924 (1930)
- 195.) Schwarz, P. Geburtsh. u. Frauenhk.
15, 288 (1955)
- 196.) Scipiades, jun., E. Zbl.Gynäk.
69, 1219 (1947)
- 197.) Seckel, H.P.G. u. Plotz, E.J.
Zschr.Kinderhk.
76, 593 (1955)

- 198.) Sedlacek zit. bei H.H.Schmid (185)
- 199.) Selye zit. bei Busby u. Anderson (18)
- 200.) Siegel, E.P., Hart, H.E., Brothers, M., Spencer, H. und
Laszlo, D. J. Amer. Med. Ass.
161, 499 (1956)
- 201.) Silberblatt, W.B. u. Carrabba, S.R.
Amer. J. Obstetr. Gynec.
65, 1129 (1953)
- 202.) Simard, L.Ch. Cancer, Philadelphia
10, 215 (1957)
- 203.) Sjövall, A. Acta obstetr.gynec.Scand.
23, 585 (1943)
- 204.) Smeltzer, M. Amer.J.Obstetr.Gynec.
41, 616 (1941)
- 205.) Smiley, J., Beer, M. u. Tandatnick, J.
Amer. J. Obstetr.Gynec.
65, 208 (1953)
- 206.) Sommers, S.C. u. Goodof, J.J.
Obst. Gyn., N.Y.
6, 395 (1955)
- 207.) Sparling, D.W. Amer. J. Obstetr.Gynec.
59, 1279 (1950)
- 208.) Speert, H. Cancer, Philadelphia
5, 478 (1952)
- 209.) Spencer, J.A. u. Reel, P.J.
Amer.J.Obstetr. Gynec.
54, 273 (1947)
- 210.) Spencer, J. u. Hollenbeck, Z.
Amer. J. Obstetr.Gynec.
54, 281 (1947)

- 211.) Sternberg, W.H. u. Gaskill, C.J.
Amer.J.Obstetr.Gynec.
59, 575 (1950)
- 212.) Stettler
zit. bei H.H.Schmid (185)
- 213.) Stoeckel, W.
Lehrbuch der Gynäkologie
Hirzel Verlag Leipzig, 1952
- 214.) Stoll, B.A.
Med. J. Australia
43, 1104 (1956)
- 215.) Storaasli, J.P., Bonte, F.J., King, D.P. u. Friedell, H.L.
Surg. Gyn. Obstetr.
96, 707 (1953)
- 216.) Stresemann, E.
Inaug.Diss. Zürich, 1952
- 217.) Szathmáry
zit. bei J.Miller (142)
- 218.) Talas, M., Jirátko, K. u. Krejci, J.
Zbl. Gynäk.
79, 256 (1957)
- 219.) Tasch, H.
Biologie u. Pathologie d. Weibes
Handbuch von Seitz-Amreich
Band IV, 520 - 525,
Verl. Urban u. Schwarzenberg (1955)
- 220.) Taylor, jun.
zit. bei Kottmeier (119)
- 221.) Teilum, G.
Acta obstetr. gynec. Scand.
31, 292 (1952)
- 222.) Thießen
ref. im Zbl. Gynäk.
74, 1468 (1952)
- 223.) Thiessen, P.
Zbl. Gynäk.
78, 1625 (1956)
- 224.) Tischer, H.
Wien.med.Wschr.
103, 366 (1953)
- 225.) Traut u. Butterworth
zit. bei Knight (115)

- 226.) Tulzer, H. Zbl. Gynäk.
77, 321 (1955)
- 227.) Usizima, H. Cancer, Philadelphia
9, 736 (1956)
- 228.) Vasterling, H. W. Dtsch.med. Wschr.
77, 1222 (1952)
- 229.) Wallart u. Scheidegger
 zit. bei Gloor (62)
- 230.) v. Walthard u. v. Werdt
 ref. im Zbl. Gynäk.
48, 1921 (1922)
- 231.) Wenner, R. Geburtsh. u. Frauenhk.
10, 261 (1950)
- 232.) v. Werdt zit. bei J. Miller (142)
- 233.) Westmann, A. Arch. Gynäk.
158, 476 (1934)
- 234.) Wetterdal, P. Acta obstetr. gynec. Scand.
28, 510 (1949)
- 235.) Wetteland, P. Nord.med., Stockholm
56 : 43 (1956)
- 236.) Woll, E., Hertig, A.T., Smith, G. u. Johnson, L.C.
 Amer.J.Obstetr. Gynec.
56, 617 (1948)
- 237.) Zander, J. Geburtsh.u.Frauenhk.
17, 876 (1957)
- 238.) Zeigermann, J.H., Imbriglia, J., Makler, P. u. Smith, J.J.
 Amer.J.Obstetr. Gynec.
72, 1357 (1956)

L E B E N S L A U F

Am 6. November 1932 wurde ich als Sohn des Lehrers Arno Schüller und seiner Ehefrau Gertrud, geb. Wilder, in Hof/Saale geboren.

Im Frühjahr 1939 trat ich in die Volksschule Marktleuthen/Ofr. ein und im Herbst 1943 in das Alte Gymnasium in Regensburg, das ich nur 1 Jahr besuchte, da ich im Herbst 1944 an das Jean Paul-Gymnasium in Hof/Saale übertrat, an dem ich im Sommer 1952 die Reifeprüfung mit Erfolg bestand.

Im Wintersemester 1952/53 schrieb ich mich an der Universität Würzburg für die Fachrichtung Medizin ein und legte nach 4 weiteren Semestern im Frühjahr 1955 die ärztliche Vorprüfung ab. Das erste klinische Semester verbrachte ich ebenfalls noch an der Universität Würzburg und besuchte anschließend 2 Semester die Universität Bonn. Seit dem Wintersemester 1956/57 studierte ich an der Universität München und habe am 4. Dezember 1958 die ärztliche Prüfung in München abgelegt. Die vorgeschriebenen Famulaturen leistete ich an der Thoraxchirurgischen Klinik der Universität Lund/Schweden und an dem Stadtkrankenhaus Wunsiedel/Ofr. ab.

